Aus der Abteilung für Kinderchirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Flach
der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen

Der heutige Stand der Lebertransplantation

– Eine Gegenüberstellung
verschiedener Methoden und Techniken –

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Gabriele-Annette Wegler-Nguyen Huy
geborene Wegler
aus Stuttgart

1981

Dekan:	Prof. Dr. G. Rassner
Berichterstatter:	Prof. Dr. P. Schweizer
	(Prof. Dr. A. Flach)

L e b e n s l a u f

Am 2.4.1952 wurde ich, Gabriele-Annette Wegler-Nguyen Huy, geb. Wegler als Tochter des Arztes für Allgemeinmedizin Dr. med. Siegfried Wegler und der Marianne, geb. Metzger geboren.

Nach 4 Jahren Volksschule in Stuttgart-Degerloch von 1959 bis 1963 besuchte ich vom 1.4.1963 bis 29.6.1971 in Stuttgart das Königin-Charlotte-Gymnasium. Am 29.6.1971 beendete ich meine Schulzeit mit dem Abitur.

Nach 1 Semester Chemiestudium in Tübingen begann ich dort im Sommersemester 1972 mit dem Medizinstudium und blieb während meiner gesamten Studienzeit in Tübingen. Naturwissenschaftliche Vorprüfung am 2.4.1973. Ärztliche Prüfung am 29.8.1975. Beginn der Dissertation im Frühjahr 1976 bei Prof. Dr. med. P. Schweizer auf dem Gebiet der Kinderchirurgie. Fertigstellung der Arbeit im Sommer 1977. Mit Abschluß der Dissertation verheiratete ich mich 1977 mit Tan Nguyen Huy (Student der Luftfahrttechnik). Geburt meines ersten Kindes im November 1977. Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 31.8.1978. Das praktische Jahr absolvierte ich in Stuttgart im Olgahospital mit dem Wahlfach Pädiatrie und im Diakonissenkrankenhaus, vom 16.10.1978 bis 30.3.1980, unterbrochen durch die Geburt meines zweiten Kindes im März 1979. Die Ärztliche Prüfung bestand ich am 16.10.1980 in Tübingen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548919_0015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
EINLEITUNG	1
INDIKATIONEN	2
DER ORGANEMPFÄNGER	3
I. BENIGNE ERKRANKUNGEN DER LEBER	3
a) Angeborene Gallengangsatresie bzw. -hypolasie	4
b) Postnekrotische und alkoholische Cirrhose	8
c) Andere chronische Erkrankungen	10
d) Akutes Leberversagen	12
II. NEOPLASTISCHE ERKRANKUNGEN DER LEBER UND GALLENWEGE	17
SPENDERAUSWAHL	20
KRITERIEN DES HIRNTODES	21
GESETZLICHE REGELUNG	22
FUNKTIONSPRÜFUNG DER SPENDERLEBER	23
DIE ROLLE DER KOMPATIBILITÄT VON SPENDER UND EMPFÄNGER	23
PHYSIKALISCHE EIGENSCHAFTEN DER SPENDERLEBER	26
KONSERVIERUNG DER SPENDERLEBER	26
DIE BEDEUTUNG DER ISCHÄMIETOLERANZZEIT DER LEBER	26
ÜBERTRAGBARKEIT DER TIEREXPERIMENTELLEN ERGEBNISSE AUF DEN MENSCHEN	28

Seite

KRITERIEN DER ISCHÄMISCHEN SCHÄDIGUNG DER SPENDERLEBER 29

VORGEHEN BEI EINEM HIRNTOTEN SPENDER 31

VORGEHEN BEIM PLÖTZLICHEN HERZSTILLSTAND DES SPENDERS 32

DIE ROLLE DER TEMPERATUR BEI DER ORGANKONSERVIERUNG 33

INITIALPERFUSION DES SPENDERORGANS 35

DAUERPERFUSION DER LEBER 38

DIE INTERMITTIERENDE PERFUSION 40

DIE PERFUSIONSLÖSUNG 41

Bestandteile der Perfusionslösung 43

VOR- UND NACHTEILE DER VENÖSEN UND ARTERIELLEN PERFUSION 50

MASSNAHMEN ZUR VERHINDERUNG EINES AKUTEN INTRAOPERATIVEN HERZSTILLSTANDES 51

TECHNIK DER ORTHOTOPEN TRANSPLANTATION 51

PRÄOPERATIVE UNTERSUCHUNGEN 53

ANÄSTHESIE 53

ORGANENTNAHME 54

GEFÄSSANASTOMOSEN 57

Seite

GALLENGANGSANASTOMOSE 60

INTRAOPERATIVE ÜBERWACHUNG 65

POSTOPERATIVE MASSNAHMEN 66

DIE HETEROTOPE TRANSPLANTATION 67

ORT DER IMPLANTATION 67

THEORIE DER FUNKTIONELLEN KOMPETITION 69

TEMPORÄRE XENOTRANSPLANTATION 73

ROLLE DER FUNKTIONELLEN KOMPETITION BEIM MENSCHEN 74

ZUSAMMENFASSUNG 75

IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPIE BEI DER LEBERTRANSPLANTATION 76

SONDERSTELLUNG DER LEBER IM VERGLEICH MIT ANDEREN ORGANEN 76

2ER THERAPIE 79

3ER THERAPIE 81

WIRKUNGSWEISE UND NEBENWIRKUNGEN DER IMMUNOSUPPRESSIVA 82

DIE AKUTE ABSTOSSUNG 87

DIE CHRONISCHE ABSTOSSUNG 89

XENOTRANSPLANTATION 90

Seite

POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN 92

BISHERIGE ERGEBNISSE BEI DER LEBERTRANSPLANTATION 93

NEUESTER BERICHT DES ORGAN TRANSPLANT REGISTRY 96

ZUSAMMENFASSUNG 99

LITERATURVERZEICHNIS 100

DER HEUTIGE STAND DER LEBERTRANSPLANTATION

Eine Gegenüberstellung verschiedener Methoden und Techniken

EINLEITUNG

Auf der Suche nach einer zuverlässigen Therapie unheilbarer Lebererkrankungen sowie angeregt durch die erfolgreichen Transplantationen der Niere nahm Welch (220) 1955 zum ersten Mal eine homologe heterotope Transplantation der Leber beim Hund vor. Schon ein Jahr später berichtete Cannon über orthotope Lebertransplantationen, die jedoch zum unmittelbaren Tod aller Empfängertiere führten (189). Zahlreiche weitere Lebertransplantationen vor allem an Hunden und Schweinen folgten diesen ersten Versuchen (189), um Erfahrungen für die Durchführung am Menschen zu sammeln. Die erste klinische Transplantation wurde am 1. März 1963 durch Starzl et al. (191) in Denver ausgeführt. Sie verpflanzten bei einem dreijährigen Knaben mit congenitaler Gallengangsatresie die Leber eines gleichaltrigen Kindes orthotop. Im November 1964 nahmen Absolon et al. (6) in Minneapolis zum ersten Mal eine heterotope Humanlebertransplantation vor. Damit war ein neuer Weg in der Behandlung bisher unheilbarer Lebererkrankungen eröffnet. Die Ergebnisse der ersten 4 Jahre waren jedoch sehr enttäuschend (97). Erst 1967 gelang es in Denver, nach einer orthotopen Lebertransplantation eine Überlebensdauer von mehr als einem Jahr zu erzielen (187).

Den bis heute durchgeführten mehr als 25 000 Nierentransplantationen (184) mit einer 1- bzw. 2-Jahresfunktionsquote von 63 % bzw. 55 % im Eurotransplantbereich (153) stehen bis zum Juni 1976 mehr als 268 Humanlebertransplantationen an 255 Patienten gegenüber, davon 8 in der BRD. Von diesen 268 wurden 228 orthotop und 40 heterotop durchgeführt. Bei den orthotopen Transplantationen war die 1- bzw. 2-Jahresüberlebensrate etwa 18 % bzw. 10 %. Die längste Überlebensdauer beträgt bis jetzt über 6 Jahre gegenüber mehr als 20 Jahren bei der Nierentransplantation (184). Ursache für die bis heute schlechteren Resultate der Lebertransplanta-

tion ist einerseits das Fehlen einer absolut zuverlässigen der Hämodialyse entsprechenden Methode, die es ermöglichte, den Gesundheitszustand moribunder Patienten vor der Operation soweit wiederherzustellen, daß sie den großen Eingriff überstehen. Ferner könnte ein solcher extracorporaler Leberersatz postoperativ bei reversiblem Versagen des Transplantats als Folge ischämischer Schädigung oder einer Abstoßungskrise seinen Einsatz finden. Andererseits ist die Operation technisch weit schwieriger und problematischer. Ebenso erwies sich die Konservierung der Leber als ein größeres Problem, als dies bei der Niere der Fall war. Nicht zuletzt sind es die zahlreichen Synthese- und Eliminationsfunktionen, welche die Leber im Stoffwechsel hat und die bei unzureichender Funktion zu vielen schweren Komplikationen führen können, sowie ihre besondere Stellung im Rahmen immunologischer Reaktionen.

Im weiteren Verlauf soll auf diese Probleme näher eingegangen werden. Im Hinblick auf jährlich etwa 3500 Bundesbürger, die am definitiven Leberversagen sterben (67), sowie mehr als 5000 Personen in Großbritannien (189) und 15 000 in den Vereinigten Staaten (46), die das gleiche Schicksal erleiden, "dürfte sowohl eine weitergehende tierexperimentelle Transplantationsforschung als auch in konkreten Fällen schon heute die Durchführung von Lebertransplantationen eine notwendige, auf die Zukunft gerichtete Aufgabe der Chirurgie darstellen. Unter dem Aspekt absoluter Inkurabilität des zugrunde liegenden Leberleidens, des Fehlens jeglicher therapeutischer Alternativen und des zeitlich bestimmbaren voraussichtlichen Todes des betreffenden Individuums gewinnt die Lebertransplantation zunehmend an klinischer Bedeutung" (67).

INDIKATIONEN

Von der großen Zahl potentieller Transplantatempfänger kann bis heute nur ein kleiner Teil tatsächlich durch eine Lebertransplantation behandelt werden, nicht nur, weil es sowohl an Transplantationszentren als auch an Spenderlebern fehlt,

sondern weil auch an den Patienten selbst bestimmte Anforderungen gestellt werden müssen.

DER ORGANEMPFÄNGER

Der ideale Kandidat sollte relativ jung sein, möglichst unter 40 - 45 Jahre alt (189,193); besonders für die orthotope Transplantation fordern Fortner et al. (54) eine obere Altersgrenze von 55 Jahren, während Calne und Williams (26) Empfänger über 60 Jahre möglichst selten in Betracht ziehen wegen anderer Begleiterkrankungen besonders cardiovaskulärer Art. Ferner sollte der Patient keine zusätzliche Erkrankung aufweisen, insbesondere keine Infektionen, sei es von seiten der Lunge, wie es häufig bei Cirrhosekranken mit vorausgegangenen komatösen Phasen der Fall ist oder von seiten der Gallenwege vor allem nach palliativen Intubationseingriffen bei primärem Gallengangscarcinom (25). Wünschenswert ist ein relativ guter Allgemeinzustand des Empfängers, um einen solch schwerwiegenden Eingriff zu überstehen (54). Daß das jedoch nicht immer der Fall sein kann, ergibt sich aus den näher zu erläuternden Indikationen dieser Operation. Schließlich sollte der Patient psychisch stabil sein, um auch die Strapazen der postoperativen Therapie mit Willensanstrengung zu überstehen (189). Damit kommt wohl die Mehrzahl der an alkoholischer Cirrhose Erkrankten nicht für eine Transplantation in Frage (189).

Es gibt zwei große Gruppen von Erkrankungen der Leber, die absolute oder relative Indikationen zur Lebertransplantation darstellen: benigne Erkrankungen der Leber und neoplastische Erkrankungen der Leber und Gallenwege.

I. BENIGNE ERKRANKUNGEN DER LEBER

Nur bei dieser Gruppe von Erkrankungen kommen prinzipiell sowohl orthotope als auch heterotope Transplantationen in Frage. Welcher Behandlungsform der Vorzug gegeben wird, muß von Fall zu Fall entschieden werden.

a) Angeborene Gallengangsatresie bzw. -hypoplasie

Nach Potts (154) ist diese Mißbildung eines der dunkelsten Kapitel in der Kinderchirurgie, dessen chirurgische Behandlung wie kein anderes auf diesem Gebiet zu äußerst erhitzten Kontroversen führt (122).

Nach Helbig und Welte (73) kommen die Kinder mit unbehandelten oder nicht operablen Gallenwegsmißbildungen im Durchschnitt zwischen dem 16. - 19. Lebensmonat ad exitum, so daß eine chirurgische Behandlung vor diesem Zeitpunkt am besten um das 1. Lebensjahr herum vorgenommen werden müßte. Andere Autoren (72) geben an, daß das Durchschnittsalter dieser Patienten zum Zeitpunkt des Todes 18 Monate betrage, ohne Rücksicht darauf, ob eine Operation durchgeführt wurde oder nicht. Starzl et al. (189) und andere Autoren (46,223) unterscheiden hinsichtlich der Prognose und demzufolge auch der Indikation zwischen extra- und intrahepatischer Atresie, wobei im ersteren Falle eine Überlebenszeit von mehr als 2 Jahren ungewöhnlich und eine solche von mehr als 4 - 5 Jahren gänzlich unbekannt ist. Bei der intrahepatischen Atresie jedoch sind Überlebenszeiten von 11 Jahren oder länger in einigen wenigen Fällen berichtet worden. Starzl et al. (196) operierten unter anderem 4 Fälle im Alter von 7, 11, 11 und 15 Jahren. In jedem Falle aber ist die Prognose infaust.

Die Seltenheit zusätzlich bestehender Anomalien bei der extrahepatischen Atresie im Gegensatz zu anderen letalen angeborenen Anomalien (62, 139, 154, 207) hat zu der Annahme geführt, daß die Gallengangsatresie eher erworben ist als Folge eines embryonalen Fehlers (20, 70, 71). In der Tat sind heute einige Autoren der Ansicht, daß die Gallengangsatresie und die neonatale Hepatitis nur verschiedene Manifestationen eines einzigen Krankheitsprozesses sind (41,139). Lilly und Starzl (121) fanden jedoch unter den bis zum April 1974 behandelten 29 Kindern mit Gallengangsatresie 8 (27,5%) Kinder mit zusätzlichen Gefäßanomalien, was der Vermutung der anderen Autoren zwar nicht unbedingt widerspricht, jedoch eher auf einen Defekt in der Embryogenese zu einem äu-

ßerst frühen Zeitpunkt in der pränatalen Entwicklung hinweist. Nach neuesten Erkenntnissen handelt es sich bei der Gallengangsatresie um einen fortschreitenden, dynamischen, entzündlichen, obliterativen Prozeß, der sowohl die intra- als auch die extrahepatischen Gallengänge betrifft (122). Man vermutet, daß etwa im Alter von 2 1/2 - 4 Monaten der letzte extrahepatische Gallengang im allgemeinen obliteriert ist und die bis dahin besser "progressive extrahepatische Gallengangsobstruktion des Neugeborenen" (86) oder "neonatale obstruktive Cholangiopathie" (96) genannte Erkrankung nun zu Recht den Namen "Gallengangsatresie" trägt (122). Daß es hiervon einige Ausnahmen gibt, zeigen die 4 ältesten Kinder, die in Denver wegen Gallengangsatresie operiert wurden (196).

Seitdem Ladd (89) 1928 durch eine Choledochoduodenostomie den ersten dauerhaften Erfolg hatte, konnte keine Behandlungsmethode wahrhaft gute Ergebnisse liefern. Zahlreiche Versuche, das Fortschreiten der Cirrhose von Patienten mit "intrahepatischer" Gallengangsatresie durch Drainage der Leber mittels perkutaner Kanülen zu lindern, Anastomosen des Lymphsystems des Leberhilus mit dem Intestinaltrakt, Anastomosen eines Darmsegments mit der Oberfläche der Leber und verschiedene andere Methoden haben zu keiner bedeutenden Lebensverlängerung geführt (50). "Die Lebertransplantation stellt für diese Kinder in Zukunft die einzig aussichtsreiche Behandlungsmethode dar."(50) Neuerdings wurden auch mit der von Japan übernommenen technisch viel einfacheren Methode der Portoenterostomie nach Kasai recht gute Ergebnisse erzielt unter der Voraussetzung, daß diese Operation aus den zuvor erwähnten Gründen vor dem 4. Lebensmonat durchgeführt wird (122). Diese neue Methode schließt im Falle eines Mißerfolgs die nachfolgende Lebertransplantation nicht aus, weil die Roux-y-Schlinge zur Galledrainage bereits angelegt ist (121). Eine Diskussion zwischen Kasai und Schweizer (Chirurgische Universitätsklinik Tübingen) auf dem Chirurgenkongreß in München 1976 ergab, daß die Portoenterostomie jedoch nur bei intrahepatischer Gallengangshypoplasie und selbstver-

ständlich auch bei extrahepatischer Gallengangsatresie erfolgversprechend ist.

Die Methode setzt voraus, daß in der Leberpforte noch gallesezernierende Gängchen anzutreffen sind.

Die besondere Eignung dieser Kinder für eine orthotope Transplantation wird in zahlreichen Arbeiten betont (121, 186,197), da Kinder besonders widerstandsfähig sind und natürliche Spannkraft besitzen, um diese Operation und auch die postoperative immunosuppressive Behandlung zu verkraften. Mit 32 % stellt die Gallengangsatresie bis zum 4.1.1975 die Hauptindikation zur orthotopen Transplantation dar. In Denver sind es bis zu diesem Zeitpunkt sogar 43 % (196). Während Starzl et al. (186,189) die "extrahepatische Form" der Gallengangsatresie aufgrund der schlechteren Überlebensaussichten für diese Therapie für geeigneter halten als die "intrahepatische" und Lilly et al. (121) diesen Kindern eine neue Leber implantieren, sobald ein Spender passender Größe und Blutgruppe zur Verfügung steht, ohne das Terminalstadium der Erkrankung abzuwarten, betonen Lie et al. (113), daß sich die Indikationsstellung allein nach dem klinischen Bild richten sollte, wobei die klinischen Zeichen der irreversiblen Leberinsuffizienz und ihr Ausmaß für den Zeitpunkt einer Leberverpflanzung maßgebend sind (67). Voraussetzung ist allerdings immer die hostomorphologische Absicherung auf Grund eines Leberexzidats durch Probeeingriff wie der Ausschluß einer operativ korrigierbaren extrahepatischen Atresie der großen Gallengänge, was bei etwa einem Viertel aller Kinder mit extrahepatischer biliärer Atresie der Fall sein soll (223).

Zahlreiche Chirurgen behandelten die "congenitale" Gallengangsatresie mit einer heterotopen Transplantation (6,23, 52,69,121,159,217). Bis zum 1. Juli 1969 waren in der Tat von den 33 Lebertransplantationen wegen congenitaler Gallengangsatresie 13 heterotop durchgeführt worden. Wenngleich auch Fortner (52) die Entfernung der eigenen Leber in diesen Fällen für ein unnötiges Risiko hält, vor allem wenn Gefäßanomalien vorliegen, und den Nutzen derselben im Falle

einer Abstoßungskrise betont und auch Kenney (121) genug Raum für eine zweite Leber entweder durch den häufig vorhandenen Ascites findet oder aber die Kinder Wochen zuvor durch ein Pneumoperitoneum auf die Operation vorbereitet, so raten Lilly und Starzl (121) unter anderem deshalb zur Entfernung der eigenen Leber, weil von den 29 bis dahin in Denver behandelten Kindern 4 zum Zeitpunkt der Transplantation Hepatome aufwiesen. Neben den sowohl klinisch als auch experimentell viel größeren Erfolgen der orthotopen Transplantation (50) und den besonderen physiologischen Nachteilen der heterotopen Transplantation (186), die später noch näher erläutert werden sollen, darf man die bei dieser Erkrankung vor allem in späteren Stadien vorhandene immense Hepatosplenomegalie nicht außer acht lassen. Diese ist so ausgeprägt, daß sie eine schwere mechanische Behinderung der Atmung dieser Kinder darstellt. Nur eine Entfernung beider Organe im Rahmen einer orthotopen Transplantation kann hier Abhilfe schaffen (186,189).

Sehr fragwürdige Kandidaten für einen so großen Eingriff stellen nach Lilly und Starzl (121) Kinder mit einer ungewöhnlichen Trias vaskulärer Fehlbildungen dar, die aus fehlender Vena cava inferior, anormalem Ursprung der Arteria hepatica und präduodenal verlaufender Vena portae besteht. Alle 3 in Denver behandelten Kinder mit dieser komplexen Fehlbildung hatten ein fatales Schicksal und starben hoffnungslos. Sorgfältige präoperative Diagnostik, insbesondere röntgenologisch, wobei begleitende viscerale Fehlbildungen wegweisend sein können, ermöglicht es, diese Untergruppe von Kandidaten zu identifizieren und sie von der Transplantation auszuschließen.

Kinder mit congenitaler Gallengangsatresie, die durch eine Lebertransplantation behandelt wurden, stellen die größte Gruppe an Langzeitüberlebenden dar (63), wobei nach Angaben von Starzl et al. (196) ein Junge bereits mehr als 6 Jahre mit einer Fremdleber überlebte.

b) Postnekrotische und alkoholische Cirrhose

Die Lebercirrhose, deren häufigste Ursachen in unseren Breiten übermäßiger Alkoholgenuß und durchgemachte Virushepatitiden darstellen (46) gilt in ihrem Endstadium bei den meisten Autoren als potentielle Indikation (19,65). Diese Haltung hat wohl verschiedene Ursachen. Bis Dezember 1969 überschritt die Zahl der Cirrhosekranken, die eine neue Leber implantiert bekommen hatten, nicht einmal ein Dutzend (85). Auch Starzls Erfahrungen mit 4 Fällen waren gering (186). Dies lag daran, daß die meisten Patienten früher erst durch eine Ösophagusvarizenblutung als erstem Symptom entdeckt wurden und ihnen dann häufig der Tod drohte, bevor in so kurzer Zeit ein passender Spender gefunden werden konnte. So starben mangels Spenderorganen zahlreiche auf eine Transplantation wartende Patienten (19,186). Den geringen Erfahrungen standen bis dahin ebenso schlechte Ergebnisse gegenüber. Von 12 orthotopen Transplantationen wegen einer Lebercirrhose hatten nur 4 mehr als 1 Monat überlebt (85). Enttäuschende Resultate berichten später auch andere Autoren (12,52,63,82,85,188,196,197). Patienten, die wegen terminaler Lebercirrhose auf diese Weise behandelt wurden, wiesen innerhalb der ersten 40 Tage die höchste Mortalität unter den Leberempfängern auf (45). Überlebenszeiten von 11 bzw. 13 1/2 Monaten (27,78) sind Ausnahmen. Bis zum 4.1.1976 hat nur 1 Patient, der ursprünglich wegen einer Laennec'schen Cirrhose eine neue Leber erhielt, 2 Jahre überlebt. Dafür ist in erster Linie der schlechte Allgemeinzustand der Kranken zum Zeitpunkt der Transplantation verantwortlich. Die meisten weisen Zeichen der Encephalopathie auf, gastrointestinale Blutungen, ein hepatorenales Syndrom (78,82), Hypoproteinämie und andere Stoffwechselentgleisungen infolge der Leberzellinsuffizienz, allgemeine Blutungsneigung intra- und postoperativ bedingt durch erniedrigte hepatische Gerinnungsfaktoren und portale Hypertension sowie ein erhöhtes Infektionsrisiko (25). Die Operation selbst erweist sich durch die oft enorme Größe der Leber und die zahlreichen Kollateralen sowie hohe Blutverluste als besonders schwie-

rig (150), was die Erfolgsrate weiter negativ beeinflußt. Die möglicherweise besseren Resultate durch eine Transplantation vor dem Erreichen des Terminalstadiums (196,197), wie man es bereits versucht hat (63), konfrontieren den Behandelnden jedoch mit der Frage der Prognose ohne Transplantation zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung. Es gibt zwar diesbezüglich statistische Untersuchungen, welche die fatale Prognose der Lebercirrhose bestätigen (223), doch besagen diese Zahlen, da sie häufig aus Spezialkliniken stammen und die geographischen Unterschiede im Cirrhosetyp groß sind (223), für den Einzelfall nicht viel. Oft genug ist es schon gelungen, den Zustand semikomatöser Patienten mit Ascites und starker Hyperbilirubinämie wieder soweit zu bessern, daß sie nach Hause entlassen werden konnten. Die Aussicht auf Remission, sei sie auch noch so gering, ließ rückblickend viele Entscheidungen zur Transplantation bereuen (186). Im Hinblick auf den nicht vorhersehbaren Verlauf der Erkrankung und die schlechten Ergebnisse der Transplantation bisher sowie die schweren Komplikationen der immunosuppressiven Behandlung, insbesondere infektiöser Art, sollte der Entschluß zu einem solchen Eingriff nicht allzu rasch gefaßt werden (12,16). Je besser in Zukunft die Überlebensaussichten nach der Transplantation sind, desto eher wird man den Entschluß zu diesem Eingriff beim Vorliegen einer Lebercirrhose fassen können. In den letzten Jahren hat so die Zahl der an Cirrhose Erkrankten, die sich dieser Therapie unterzogen, allmählich zugenommen (63,67,224). Bei Starzl et al. (196) gehört heute besonders die alkoholische Cirrhose zu den Hauptindikationen der orthotopen Transplantation. Beim augenblicklichen Stand der Dinge stellen nur sichere Terminalstadien fortgeschrittener und dekompensierter Lebercirrhosen, unter der Voraussetzung, daß alle konservativen Maßnahmen erschöpft sind, eine Indikation zur Lebertransplantation dar (67), vor allem bei Verdacht auf ein sekundäres Cirrhosecarcinom (65).

Das hohe Operationsrisiko und der ungewisse Verlauf der Erkrankung lassen die auxiliäre Transplantation besonders

geeignet erscheinen (12,186), da der Eingriff ungefährlicher ist und die Restfunktion der eigenen Leber erhalten bleibt. Ob diese Einwände jedoch eine Therapieform rechtfertigen, die sowohl experimentell als auch klinisch schlechtere Resultate erbrachte, bleibt eine offene Frage, die erst durch mehr Erfahrung beantwortet werden kann (186). Gegen die heterotope Transplantation spricht nach Williams (223) außerdem das Risiko einer Krebsentwicklung, das nach einer Studie aus Birmingham 1968 etwa 18,4 % betragen soll.

c) Andere chronische Erkrankungen

Die chronische Leberinsuffizienz als Folge anderer weniger häufig auftretender Erkrankungen stellt ebenfalls eine Indikation zur Lebertransplantation dar. Dabei steht der behandelnde Arzt vor derselben Problematik bezüglich des Zeitpunkts der Operation wie bereits erwähnt sowie vor der Frage der heterotopen oder orthotopen Transplantation. Auch hier sollte man die Entscheidung vor allem auf Grund des klinischen Erscheinungsbilds und der Art der Erkrankung treffen.

Zu nennen ist hier die primäre biliäre Cirrhose (95, 198,225), vermutlich eine Autoaggressionskrankheit, die eine mittlere Erkrankungsdauer von 5 Jahren aufweist und meist zum Tod durch Leberkoma führt (174). Williams et al. (227) berichten von einem auffallenden Abfall der mitochondrialen Antikörper im Serum nach dem Organersatz, wie er nach immunosuppressiver Behandlung mit Azathioprin oder Prednison noch nicht gesehen wurde. Dieser war jedoch wohl Folge der vielen Bluttransfusionen. 4 - 6 Wochen nach der Operation begannen diese Antikörper bei 2 Patienten allmählich von neuem anzusteigen, um beinahe wieder den präoperativen Wert zu erreichen (225). Trotz dieser Antikörperpersistenz (95) wurde ein erneutes Auftreten der ursprünglichen Krankheit, was theoretisch möglich wäre, nicht beobachtet (95,225). Doch sind weitere Langzeitbeobachtungen nötig, um diesen Befund noch zu erhärten.

Die chronisch aggressive Hepatitis ist eine weitere wichtige Indikation (196,197,198), die mit zunehmender

Überlebenschance nach einer Transplantation immer mehr Bedeutung erlangen wird. Allein 1972 wurden von den 20 Lebertransplantationen 5 wegen chronischer Hepatitis durchgeführt (7). Mit 19 % gehört diese Erkrankung in Denver zu den Hauptindikationen der orthotopen Transplantation (196). Allerdings befiel in einem Fall die Australia-Antigen positive chronisch aggressive Hepatitis nachfolgend das Transplantat, so daß zwar das Leben verlängert war, der Entschluß zu weiteren Operationen bei solchen Patienten aber etwas ins Wanken geriet (95,193). Doch halten Starzl et al. (196) weitere Versuche für gerechtfertigt, insbesondere dann, wenn eine Therapie mit spezifischem Hyperimmun- γ-Globulin möglich ist.

Bis zum Juni 1976 wurden ferner sowohl beim Budd-Chiari-Syndrom als auch bei der sklerosierenden Cholangitis je eine Lebertransplantation durchgeführt.

Bei angeborenen schweren Stoffwechseldefekten der Leber ist ebenfalls eine Lebertransplantation in Betracht zu ziehen, da man festgestellt hat, daß die Phänotypen einer ganzen Reihe von Proteinen nach einer Transplantation verändert waren, und dann im Empfänger die Phänotypen der Spenderproteine vorlagen (189,151). So gelang es, am Tier durch eine Lebertransplantation Gicht sowohl zu heilen als auch auf gesunde Tiere zu übertragen (189). Entsprechende Resultate erzielten Webster et al. (219) an Hunden mit Hämophilie B. Als dankbare Indikation mit guten Erfolgen (196) erwies sich dabei bisher die Behandlung des Morbus Wilson beim Menschen (44,193,197). Auch bei der Galaktosämie wurde bereits eine Lebertransplantation durchgeführt (7), ebenso zweimal bei einem α-1-Antitrypsin-Defekt sowie 1974 bei der Niemann-Pick'schen Erkrankung (38). Dabei stellt nach Williams et al. (227) ein bereits erkennbares Leberkoma keine absolute Kontraindikation zu dieser Therapie dar. Vielmehr darf man nach erfolgreicher Verpflanzung eines vitalen Organs mit dessen Funktionsaufnahme auch eine völlige Wiederkehr des Bewußtseins erwarten. Zu dieser Gruppe von Leberer-krankungen gehört theoretisch auch die Hämochromatose (189).

Viele der angeborenen Stoffwechselstörungen, die auf Enzymdefekten der Leber beruhen, verursachen jedoch weder schwere Erkrankungen noch führen sie zum Tode. Die Folgen solcher Defekte sind häufig durch Diät, Enzymsubstitution, spezifische medikamentöse oder andere Formen konservativer Therapie aufzuhalten oder gar ganz zu verhindern (186). Keiner dieser Defekte rechtfertigt daher bis heute eine Lebertransplantation mit ihren vielen möglichen Komplikationen und ihrem ungewissen Erfolg. Ebenso ist ein solcher Schritt sehr in Frage zu stellen, wenn neben den hepatischen Stoffwechseldefekten noch andere begleitende schwere extrahepatische Mißbildungen vorhanden sind.

Als weitere mögliche Indikationen für eine heterotope bzw. orthotope Transplantation der Leber nennen Gütgemann et al. (67) Parasitosen, insbesondere Echinococcus alveolaris mit totalem Leberzerfall und Verlegung der Bifurkation. Sicherlich werden im Laufe der Zeit noch weitere chronische Lebererkrankungen für einen Organersatz in Frage kommen.

d) Akutes Leberversagen

Die akute Leberzellinsuffizienz, wie sie vor allem als Folge einer Virushepatitis A oder B oder bei einer Intoxikation zum Beispiel durch Pilze, Arzneimittel, insbesondere Narkotika, Tetrachlorkohlenstoff auftritt, hat eine außerordentlich hohe Letalität. Die Angaben in der Literatur schwanken zwischen 80 % und 90 - 95 % (37,42,201,223) bei Einsatz konservativer Behandlungsmaßnahmen wie Beseitigung der Hypotonie und Elektrolytstoffwechselstörungen, Substitution von Gerinnungsfaktoren, Darmreinigung, partielle Darmsterilisation, Eiweißentzug, Lactulosegabe, Verabreichung von Zwischenprodukten des Harnstoffcyclus und eventuell Corticosteroiden (42,174,201). Zahlreiche andere Behandlungsmaßnahmen wurden daher in den letzten Jahren mit mehr oder weniger Erfolg erprobt:

Sowohl Hämodialyse als auch Peritonealdialyse haben sich nicht bewährt, da sie weder Syntheseleistungen erbringen noch plasmagebundene Substanzen aus dem Blut zu elimi-

nieren vermögen. Ansätze zur Verbesserung der Dialyseverfahren unter Verwendung von Austauschharzen scheinen für die Zukunft besonders vielversprechend bei medikamentös bedingtem Leberversagen (201).

Durch Austauschtransfusion mit oder ohne Plasmapherese werden im Prinzip komaerregende Stoffe entfernt, möglicherweise auch Abwehrstoffe, zum Beispiel gegen Viren, zugeführt (137,157), wie dies die erfolgreiche Anwendung der Methode beim schweren Neugeborenenikterus zeigt. Beim akuten Leberversagen ist ihre Nützlichkeit allerdings fraglich. Viele Patienten wiesen bisher zwar eine Besserung der neurologischen Störungen auf, starben jedoch an anderen Komplikationen dieser Erkrankung. Viele Kranke profitierten in keiner Weise von dieser Therapie, und es gibt keine Beweise, daß die Sterblichkeit durch Austauschtransfusionen abnimmt (165). Kontrollierte klinische Versuche zeigen sogar bessere Überlebenschancen in der Gruppe ohne Austauschtransfusionen (162). Eine kürzliche Veröffentlichung aus Frankreich läßt die Frage offen, ob durch aktives Vorgehen nicht sogar eine Verschlechterung des Krankheitsbildes eintritt (42). Ähnlich pessimistisch äußert sich eine Übersicht im amerikanischen Schrifttum (214).

Eine Variation der Austauschtransfusion ist der selten angewandte Kreuzaustausch mit einem völlig lebergesunden, blutgruppengleichen Spender. In sporadischen Fällen konnten damit dramatische Erfolge errungen werden. Führte jedoch eine Virushepatitis zur Leberzellinsuffizienz, so ist das infektiöse und immunologische Risiko für einen Spender unzumutbar. Dieses Verfahren kann deshalb nur dann angewendet werden, wenn zufälligerweise gerade zur richtigen Zeit ein blutgruppengleicher, hirntoter Patient als Spender zur Verfügung steht (203). Möglich ist der Kreuzaustausch auch mit unterkühlten, ausgebluteten Pavianen, was in Kapstadt bereits erfolgreich ausgeführt wurde (166). Einige Erfolge werden auch von anderen Autoren berichtet (17,77,165). Wegen der Gefahr der Übertragung eines Pavianvirus müssen die Tiere durch strenge sechsmonatige Isolation auf dieses Verfahren

vorbereitet werden (165). Voraussetzung für den Erfolg ist ferner, daß Paviane und Schimpansen als einzige Tierarten menschliches Blut etwa 4 - 5 Tage ohne Abwehrreaktion vertragen (42).

Eine weitere sehr aufwendige Methode ist die extracorporale Hämoperfusion mit menschlichen Leichenlebern oder Pavianlebern, die teilweise gute Erfolge zeigte (193). Über den Nutzen der Perfusion von entbluteten Schweinelebern gehen die Meinungen auseinander (4,42,130,201). Eine entscheidende Beeinflussung der Letalitätsrate ermöglichte diese Therapie bisher ebensowenig wie die zuvor genannten (37, 201). Ein Nachteil ist ferner die begrenzte Dauer der Perfusion von 4 - 6 Stunden (130,148) sowie die notwendige Heparinisierung, welche die Hypokoagulabilität der Kranken zusätzlich steigern kann (130).

Ebensowenig konnte die Therapie mit L-Dopa oder die Gabe von Australia-Antigen-haltigem Serum die Überlebensrate verbessern (37).

Auch der Nutzen der Hämoperfusion über Holzkohle ist nicht erwiesen (37). In einer erst kürzlich erschienen Arbeit von Lie et al. (115) kommt dies ebenfalls deutlich zum Ausdruck. Auf der zweiten Arbeitstagung über Hämoperfusion am 15.5.1976 in Erlangen wurde wiederholt berichtet, daß nach Kohleperfusion die Patienten aus dem Koma wieder aufwachten, ohne daß sich allerdings die im Blut untersuchten Stoffe verändert haben. Möglicherweise wurden bisher unbekannte toxische Moleküle mit einem Molekulargewicht von 200 - 2000 herausgeholt. Eine bessere Überlebensrate wurde aber von keiner Arbeitsgruppe beschrieben. Außerdem wird das Blut innerhalb sehr kurzer Zeit praktisch von sämtlichen notwendigen Hormonen des Körpers wie Aldosteron, Cortisol, Insulin, Schilddrüsenhormonen und wahrscheinlich auch Katecholaminen ebenfalls befreit (11), was bei dem desolaten Zustand des Körpers im Leberkoma keinesfalls hingenommen werden kann. Die Methode ist zu unspezifisch.

Neuere Methoden gehen dahin, daß man versucht, entgiftende Enzyme, die beim Leberversagen im erkrankten Organ

stark reduziert sind, an künstliche Trägersubstanzen als Mono- und Multienzymkomplexe zu binden. Erfolge konnte Brunner an der Universitätsklinik in Göttingen mit diesem Vorgehen bereits beim Kaninchen erzielen. Für eine spätere Anwendung beim Menschen werden jedoch zahlreiche solche gebundene Enzyme benötigt, was schon aus finanziellen Gründen vorerst kaum möglich sein dürfte (22).

Die radikalste Therapie des akuten Leberversagens ist die Lebertransplantation. Wie bei der Lebercirrhose ist auch bei dieser Erkrankung die spontane Erholungsrate ohne jegliche Therapie nicht vorhersehbar (24). Es gibt Angaben, daß die Überlebensraten beim Leberkoma 30 - 40 %, teilweise sogar über 60 % betragen (17). Dabei ist das Krankengut in den entsprechenden Serien jedoch zu heterogen und weist stark differierende klinische, biologische und histologische Befunde auf. Handelt es sich ausschließlich um sehr schwere Fälle, so beträgt die Überlebensrate, wie bereits erwähnt, höchstens 10 %, und nur in solchen Fällen sollte man einen Organersatz aus Gründen des hohen Risikos und des ungewissen postoperativen Verlaufs überhaupt in Betracht ziehen. Die Frage nach dem günstigsten Zeitpunkt ist sehr schwer zu beantworten. Ein zu früher Eingriff kann unnötig sein und eine spontane Erholung verhindern. Wartet man dagegen zu lange, so können bereits irreversible cerebrale Schäden vorliegen oder aber die Leberzellen so weit geschädigt sein, daß jegliche Regeneration ausgeschlossen ist. Ferner läßt der desolate Zustand dieser Patienten dann kaum noch einen solch großen Eingriff zu, bei dem schon die Narkose ein außerordentliches Risiko darstellt (24). Die Erfolgsaussichten sind dann äußerst gering. Beim Vorliegen eines akuten Leberversagens sollte man deshalb mit einer Transplantation nicht bis zuletzt warten, sondern den Entschluß fassen, sobald eine rasche Verschlechterung der neuropsychologischen und elektroencephalographischen Befunde, des Gerinnungsstatus, biochemischer Parameter sowie der Leberbiopsie erkennbar wird (17). Eine Behandlung mit hyperbarem Sauerstoff oder in schweren Fällen eine Austauschtrans-

fusion können vorausgehen.

Das Vorliegen einer Virushepatitis mit persistierender Virämie stellt für Lie et al. (113) eine Kontraindikation dar, da das Transplantat in diesen Fällen mit großer Wahrscheinlichkeit ebenfalls von der Grundkrankheit befallen und zerstört wird (189). Die immunosuppressive Behandlung trägt weiter dazu bei, daß der Empfängerorganismus die Viren nicht eliminieren kann, sondern die Erkrankung erneut akut wird (46,189). Starzl et al. (193) haben bereits einen solchen Fall beobachtet. Die Gefahr für die operierenden Ärzte, ebenfalls an einer Virushepatitis zu erkranken, sollte dabei nicht vergessen werden (24,26).

Eine heterotope Transplantation scheint sich beim akuten Leberversagen anzubieten, da der Eingriff bei dem meist desolaten Allgemeinzustand weniger gefährlich ist, die spontane Entwicklung im Einzelfall, wie bereits erwähnt, nicht vorhersehbar ist und dadurch die große Regenerationskraft der eigenen erhaltenen Leber ausgenützt werden kann. Da das Transplantat nach Überwindung der Krise meist in der Zeitspanne von einigen Stunden bis wenigen Tagen wieder entfernt werden kann, kommen in solchen Fällen aufgrund des geringen immunologischen Risikos auch Lebern von Pavianen in Frage, die einige Zeit unter Quarantäne gehalten wurden, TBC-negativ sind und blutgruppenkompatibel mit dem Empfänger sind (17). Eine lymphocytäre Kreuzreaktion empfiehlt sich ebenfalls (130). Enttäuschende Resultate wurden von Chirurgen aus Lyon (130,155) sowie aus Mailand (58) berichtet. Die Regenerationskraft einer sehr schwer geschädigten Leber wird von vielen Autoren für unmöglich gehalten (16, 223). Nachdem vor einiger Zeit in einer französischen Arbeit auf die Bedeutung toxischer Substanzen hingewiesen wurde, die möglicherweise von der nekrotischen Leber freigesetzt werden (76) und zum Mißerfolg nach heterotoper Transplantation beitragen, sowie die Möglichkeit, eine Encephalopathie durch Implantation einer nekrotischen Leber in gesunden Tieren zu erzeugen, ist die auxiliäre heterotope Transplantation als Methode der Wahl sehr in Frage gestellt.

Bei dieser könnte es außerdem, wie später noch näher erläutert werden soll, zur funktionellen Kompetition mit der geschädigten Leber (189) und so zu einer wesentlichen Beeinträchtigung von deren Regenerationsfähigkeit kommen. Die guten Ergebnisse am Hund durch orthotope Transplantation bei akutem Leberversagen (76) sollten diese Therapieform nicht in Vergessenheit geraten lassen. Ob allerdings bei dem gewöhnlich rapiden Verlauf der Leberinsuffizienz beim Menschen ein solch radikaler Eingriff gute Ergebnisse erbringen kann, muß die weitere klinische Erfahrung zeigen.

II. NEOPLASTISCHE ERKRANKUNGEN DER LEBER UND GALLENWEGE

Die Häufigkeit des primären Lebercarcinoms zeigt neuerdings eine steigende Tendenz. Diese Tatsache steht im Zusammenhang mit einer Zunahme der Lebercirrhosen, insbesondere für den Zeitraum nach dem letzten Weltkrieg. Literaturangaben zufolge beträgt die Häufigkeit in Europa 0,2 %, in den USA 0,19 % - 0,72 % des gesamten Sektionsmaterials (77). Die Prognose sowohl des hepatocellulären als auch des weniger häufigen Cholangiocarcinoms ist im allgemeinen trotz Cytostatika- und Strahlentherapie infaust. Vom Zeitpunkt der Diagnose an beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit 3 - 7 Monate (27,77,186,223,227). Etwa 30 % haben zu dieser Zeit bereits Metastasen und sind auch einer operativen Therapie nicht mehr zugänglich. Ein weiteres Drittel kann durch Resektion des Carcinoms bzw. Lobektomie behandelt werden (26). Da die Lebertumoren jedoch meist multilokulär entstanden sind, ist auch dieser Therapie kein nennenswerter Erfolg beschieden. Sie hat höchstens einen palliativen Effekt, belastet mit einer sehr hohen postoperativen Mortalitätsrate (77). Die 1-Jahresüberlebensrate nach Lobektomie beträgt 30 % (43). Die einzige Möglichkeit, solche Patienten wirklich zu heilen, stellt daher die orthotope Lebertransplantation dar. Nachdem man das primäre Lebermalignom anfangs für eine ideale Indikation zum Organersatz gehalten hatte, wurde die Begeisterung aber bald gedämpft durch das gehäufte Wiederauftreten der Geschwulst in der neuen Leber

oder Fernmetastasen, was in den meisten Fällen die Todesursache war. Wenn auch sowohl Starzl et al. (193,196) als auch Calne und Williams (27), Daloze (193) und Fortner et al. (54) von Langzeitüberlebenden nach einer Transplantation wegen primären Hepatoms berichten, so zogen es Starzl et al. eine Zeitlang vor, keine Hepatomträger mehr zu operieren wegen des Auftretens von Metastasen in über 80 % der Fälle (151,193,197). Eine Bestätigung ihrer Ansicht lieferte ihnen ein weiterer Fall mit einem Hämangioendotheliosarkom, der ebenfalls nach orthotoper Transplantation Lungenmetastasen sowie ein erneutes Malignom im Transplantat entwickelte. Die notwendige immunosuppressive Therapie unterdrückt die Abwehrvorgänge beim Empfänger und begünstigt so die Aussaat zurückgebliebener Carcinomzellen einerseits, andererseits auch das gehäufte Auftreten von de novo Lympho- und Retikulosarkomen sowie anderen Malignomen nach Organtransplantationen wie Penn und auch Starzl beobachten konnten (149,186). Wenngleich auch aus diesen Gründen eine zunehmende Zurückhaltung hinsichtlich Lebertransplantationen bei malignen Lebertumoren zu erkennen ist (7), so sollte nach Calne und Williams (27) die mögliche Metastasierung oder ein Tumorrezidiv im Transplantat kein Grund sein, diese Patienten generell von einem Organersatz auszuschließen, da eine Heilung möglich ist, wie es ihre bisher am längsten überlebende Patientin zeigte, die nach über 5 Jahren an Gallengangsobstruktion starb und bei der Autopsie keine Metastasen aufwies (196). Allein die Chance einer Heilung oder eines verlängerten angenehmeren Lebens stellt nach Ansicht von Williams et al. (225) im Einzelfall eine ausreichende Rechtfertigung dieser Therapie dar. Auch Fortner (7) und Gütgemann et al. (67) vertreten diesen Standpunkt, besonders wenn es sich um jugendliche Patienten handelt. Eine präoperative Laparoskopie mit ausgiebiger Biopsie muß zuvor die Diagnose sichern sowie prüfen, wieweit bei rein einseitiger Lokalisation eines malignen Hepatoms nicht eine rechts- oder linksseitige Hemihepatektomie mit Aussicht auf Radikalität durchgeführt werden kann (66,67). Starzl et al.(196)

betonen, daß sie einige Fälle auch noch durch eine hepatische Trisegmentektomie behandeln konnten, als sie wegen angeblich nicht resezierbarem Neoplasma zwecks Lebertransplantation zu ihnen überwiesen wurden. Hierbei handelt es sich um eine partielle Leberresektion, bei der annähernd 85 % der Leber entfernt werden. In Denver hat man mit dieser Behandlungsform bereits große Erfahrung. Vor einer Lebertransplantation müssen ferner ausgedehnte Screening-tests erhärten, daß es sich tatsächlich um ein primäres Malignom der Leber handelt und keinerlei Fernmetastasen vorhanden sind, was als absolute Kontraindikation gelten würde (24). Sowohl Demirleau als auch Moore beschrieben je einen Fall, der wegen Lebermetastasen eine neue Leber erhielt (189). Zwei Fälle, die von Calne et al. wegen sekundärer Lebermalignome eine neue Leber implantiert bekamen, starben beide an Metastasen (225,226) und verdeutlichen, daß ein Patient mit einer Metastasenleber auch durch diese Therapie keine Hoffnung auf Heilung haben kann.

Bei Carcinomen des ductus choledochus stellt die Resektion mit nachfolgender biliodigestiver Anastomose die Methode der Wahl dar, beim Gallenblasencarcinom die Cholecystektomie. Malignome an der Bifurkation des ductus hepaticus sind jedoch wegen ihrer Lokalisation am Leberhilus sowie einmündender Gefäße nur selten resezierbar (223). Die einzige Möglichkeit, eine Heilung zu erzielen, stellt daher wie beim Hepatom die orthotope Lebertransplantation dar (194). Obwohl Williams et al. (225) hier ebenfalls gehäuftes Auftreten von Metastasen sowie Tumorrezidive beobachten konnten und Starzls et al. Ergebnisse ähnlich negativ waren (196), ist das Carcinom des ductus hepaticus nach Meinung führender Transplantationswissenschaftler eine wichtige Indikation (208), jedoch unter der Voraussetzung, daß zuvor keine Operation am Gallengang erfolgt ist, wie zum Beispiel eine T-Drainage, die bereits zur Ausbreitung des Tumors geführt haben könnte, insbesondere aber deshalb, weil diesen Eingriffen meist Infektionen oder gar Sepsis folgen, die sehr oft eine Gallengangsfistel nach sich ziehen (225).

Diese Patienten werden in Cambridge nicht operiert.

Eine heterotope Transplantation mit einer Überlebensdauer von 240 Tagen, wie sie von Fortner et al. (54) bei einer 72 Jahre alten Patientin mit Gallengangscarcinom beschrieben wurde, kommt als palliativer Eingriff nur dann in Frage, wenn der Allgemeinzustand des Patienten für die orthotope Transplantation zu schlecht ist.

Terblanche (208) lehnt jedoch das Gallengangscarcinom als Indikation zur Lebertransplantation bis heute generell ab. Dieses Vorgehen liegt nahe, da das Gallengangscarcinom meist verhältnismäßig früh diagnostiziert wird, langsam wächst und lange Zeit lokal beschränkt bleibt. Nach seinen Erfahrungen bei 26 Patienten mit einem Carcinom des ductus hepaticus bringt die palliative Anlage einer sogenannten U-Drainage (ähnlich der sogenannten "Endlosdrainage") vertretbare Ergebnisse. Von 11 inzwischen Verstorbenen, die so behandelt wurden, überlebten 6 länger als 1 Jahr, einer davon über 5 Jahre. 4 noch Lebende weisen bereits eine Überlebenszeit von 2 1/2 - 3 3/4 Jahren auf. Alle, die 1 Jahr nicht überlebten, waren durchschnittlich 79 Jahre alt. Diesen Ergebnissen gegenüber erscheint ein so schwerer Eingriff wie die Lebertransplantation heute noch keineswegs gerechtfertigt. Angesichts der bis heute erzielten Ergebnisse dieser großen Operation sollte dem palliativen Verfahren der Vorzug gegeben werden.

SPENDERAUSWAHL

Da die Leber ein unipaares Organ ist, kommen als Organspender nur Kadaver in Frage. Die Leber ist nach dem Zentralnervensystem das ischämieempfindlichste Organ, das nach 15minütiger Blutleere bei 37 ^{o}C bereits irreversible Schädigungen aufweist (25). Diese Tatsache sowie die Notwendigkeit, den bevorstehenden Tod eines potentiellen Organspenders möglichst einige Stunden im voraus zu wissen, um alle erforderlichen Maßnahmen treffen zu können (189), ließen ausschließlich den sicher hirntoten, möglichst jungen Patienten als

Spender in Frage kommen, dessen Atmung und Kreislaufsystem künstlich aufrechterhalten werden kann (67).

KRITERIEN DES HIRNTODES

Die Ursache des Hirntods sind meist Traumen, intrakranielle Blutungen oder Hirntumoren (54). Da die Erhaltung der vollen Vitalität und Funktionstüchtigkeit der Zellen eines Leberorgans entscheidend von der Aufrechterhaltung eines ausreichenden Systemkreislaufs bis zur Transplantatentnahme abhängt, kommt es wesentlich auf das Zusammenspiel zwischen den Ärzten, die den sicheren Hirntod eines potentiellen Organspenders feststellen, und den transplantierenden Ärzten an. Es darf heute davon ausgegangen werden, daß der nach jeder Hinsicht gesicherte Hirntod mit dem Individualtod gleichgesetzt werden darf (67). Dies erlaubt unter günstigen Voraussetzungen die Transplantatentnahme bei noch durch künstliche Beatmung aufrechtzuerhaltendem Systemkreislauf. Erforderlich ist die exakte, dokumentarisch belegte und jederzeit nachprüfbare Feststellung des totalen, irreversiblen Funktionsverlustes des Gesamthirns, und zwar aufgrund der Prognose der primären Hirnschädigung, des weiteren klinischen Verlaufs, der vollen Ausprägung aller psychopathologischen Merkmale und eines nach jeder Richtung gesicherten absolut isoelektrischen Elektroencephalogramms unter Ausschaltung jeglicher Noxen. Für den Nachweis des unwiderruflichen Untergangs aller lebensbestimmenden Hirnareale bedient man sich in der Bonner Universitätsklinik der Angiographie aller 4 Hirnarterien, wobei ein Abbruch der Füllung beider Carotiden wie der Vertebralisarterien an der Hirnbasis beweisend ist. Gütgemann et al. (67) vertreten die Ansicht, daß der erfahrene Neurochirurg die sichere Feststellung des Hirntods auf Grund der von ihm nach jeder Richtung diagnostisch geklärten Hirnverletzung treffen kann. Wenn bei kritischer Auswertung ausnahmslos alle angedeuteten Parameter des totalen irreversiblen Funktionsverlustes des Gesamthirns zutreffen, dann kann sich nach ihrer Meinung eine cerebrale

Angiographie entweder ganz erübrigen oder lediglich auf die Darstellung des Carotiskreislaufs beschränken.

GESETZLICHE REGELUNG

Nur unter der Voraussetzung des seitens eines unabhängigen Ärzteteams sichergestellten Hirntods kann und darf überhaupt die Möglichkeit einer Transplantatentnahme erwogen werden. Damit stellt sich zugleich bis heute das vor allem menschlich-psychologische Problem der Zustimmung nächster Angehöriger zur Organentnahme - dies, sofern der explantierende Arzt nicht unter dem Gesichtspunkt des übergesetzlichen Notstandes in Hinsicht auf einen Patienten handelt, dessen Lebenschancen nur durch eine rechtzeitige Organtransplantation erhalten werden können. Eine von Bund und Ländern eingesetzte Arbeitsgruppe, deren Bericht der Vorbereitung einer neuen gesetzlichen Regelung dient, hat jetzt Alternativentwürfe für ein Transplantationsgesetz vorgelegt. Die von der Minderheit der Bund-Länder-Arbeitsgruppe vertretene sogenannte Informationslösung will wie bisher den Angehörigen vor Beginn der Explantation ein Mitspracherecht einräumen. Die Zulässigkeit der Entnahme soll davon abhängig sein, daß keiner der nächsten Angehörigen der Explantation bis zu deren Beginn widersprochen hat. Die Mehrheit der Bund-Länder-Arbeitsgruppe will jedoch vom einzelnen Bürger verlangen, einen etwaigen Widerspruch gegen eine Transplantatentnahme noch zu Lebzeiten schriftlich kundzutun und die Erklärung seinem Personalausweis oder Paß in einer [illegible] erscheinenden Weise beizufügen. Der Arzt soll bei dieser sogenannten Widerspruchslösung grundsätzlich nur verpflichtet sein, sich vor Beginn einer Explantation zu vergewissern, daß den entsprechenden Ausweispapieren des Verstorbenen keine Widerspruchserklärung beigelegen hat. Nachdem namhafte Vertreter beider Kirchen die Organspende geradezu als Christenpflicht bezeichnet haben, muß nun vor allem die positive Information der Öffentlichkeit erheblich verstärkt und die Kooperation der Transplantationszentren

verbessert werden, bevor ein solches Gesetz endgültig verabschiedet werden kann (8).

FUNKTIONSPRÜFUNG DER SPENDERLEBER

Gerade im Falle der Lebertransplantation scheint mir aber auch weiterhin die Befragung der Angehörigen nach irgend welchen Lebererkrankungen zu Lebzeiten des Spenders sehr wichtig, dessen Trinkgewohnheiten, bekannte Krebserkrankungen, mit Ausnahme von Hirntumoren und gewissen Hautcarcinomen sowie Erkrankungen anderer Art, welche die Verwendung der Leber zur Transplantation ausschließen. Diese Angaben liefern einen indirekten Hinweis auf die Qualität der Spenderleber, die weiterhin durch genaueste Serumuntersuchungen geprüft werden muß. Größter Wert kommt dabei dem Serumbilirubin, der alkalischen Phosphatase, der SGOT, SGPT, dem Gesamteiweiß sowie der Prothrombinzeit zu (186). Jedoch sind noch zahlreiche weitere leberspezifische Untersuchungen nötig. Abnormale Werte schließen die Transplantatentnahme allerdings nicht in jedem Fall aus, wenn diese akut als Folge mangelnder Durchblutung auftreten, wie das bei einem von Starzls Spendern der Fall war (186). Einen indirekten Hinweis liefert auch die Urinausscheidung. Bleibt diese normal, so sind die anderen Organe mit großer Wahrscheinlichkeit ebenfalls gut durchblutet. Anurie für einige Tage oder auch nur Stunden in der Endphase läßt auf schwere irreparable Organschädigungen schließen (186). Eine Sepsis muß ausgeschlossen werden. Nicht außer Acht zu lassen ist auch das Alter des Organspenders, das nach Williams (223) wegen möglicher arteriosklerotischer Lebergefäßveränderungen sowie altersbedingter Organveränderungen anderer Art nicht über 50 Jahre betragen sollte. Starzl et al. (186) sowie Schalm (169) setzen die Grenze schon bei 45 Jahren.

DIE ROLLE DER KOMPATIBILITÄT VON SPENDER UND EMPFÄNGER

Zur Auswahl eines geeigneten Leberempfängers ist die Kenntnis gewisser spenderspezifischer Antigene notwendig. Bis

1969 bildete die Histokompatibilitätstestung nach dem HLA-Typing die unentbehrliche Grundlage für die Wahl der besten Spender-Empfänger-Kombination bei der Lebertransplantation, da viele Arbeitsgruppen sowohl tierexperimentell als auch klinisch über eine Korrelation von gutem HLA-match und einer guten Prognose berichtet hatten (160,178), 1970 jedoch wurde dies in Frage gestellt. Es zeigte sich, daß dieser Test nicht mit den klinischen Ergebnissen bei Empfängern nicht verwandter Nieren- oder anderer Transplantate korrelierte (40,200). Auf dem 3. Internationalen Kongreß der Transplantation Society in Den Haag (Niederlande) berichtete T. Terasaki anhand der Fernergebnisse bei 1200 Nierenempfängern, daß zwar bei Verwandtschaft von Spender und Empfänger eine Korrelation zwischen einem guten match und der Prognose besteht, bei Nichtverwandtschaft garantiert ein gutes match jedoch keineswegs eine gute Prognose (191). Die Prognose scheint hiernach unabhängig vom match zu sein. Auch Hamburger und Mickey fanden keine Korrelation zwischen HLA-match und klinischem Ergebnis, außer wenn Spender und Empfänger identische HLA-Antigene besitzen (178). Im September 1972 berichtete Terasaki auf dem 4. Internationalen Kongreß der Transplantation Society in San Francisco, daß die Diskrepanz zwischen HLA-match und Empfängerprognose bei der Kadavernierentransplantation vielleicht durch ein zusätzliches Phänomen erklärbar sei: Die bei Hämodialysepatienten oft auftretende Anämie wird durch häufige Bluttransfusionen ausgeglichen. Dadurch kann es entweder zu einer Präsensibilisierung oder aber zur Bildung von blockierenden Antikörpern kommen (113). Auch wenn noch große Meinungsverschiedenheiten über die Rolle des HLA-matches bei der Lebertransplantation bestehen, so wurde im Denver Material weder klinisch noch histologisch eine Korrelation zwischen match und Prognose bei den Lebertransplantationen gefunden (187), "wenngleich auch die Seltenheit eines guten matches die Bedeutung einer solchen Korrelation gering erscheinen läßt" (196). Penn et al. (151) sowie andere Autoren (19,50,150,188) berichten, daß viele Langzeitüberlebende

ein totales mis-match aufwiesen, während umgekehrt ein gutes match in vielen Fällen zu schlechten Ergebnissen führte. Porter aus London bestätigt dies (188) und betont gleichzeitig die Aussagekräftigkeit und größere Verläßlichkeit der gemischten Lymphocytenkultur (MLC), insbesondere für die Spätprognose (67). Das beste Beispiel für das bisher Gesagte stellte die länger als 5 Jahre überlebende englische Hausfrau dar, der trotz völligem mis-match aller 4 HLA-Antigene (Terasaki D) wegen eines primären Hepatoms eine Leber implantiert wurde, wie sich gezeigt hat mit vollem Erfolg. Einige Autoren vertreten dabei aber die Ansicht, daß es sichin diesem Fall wie bei der Nierentransplantation möglicherweise um einen sogenannten "low-responder" auf HLA gehandelt habe. Die Intensität, mit der das Immunsystem eines Empfängers auf Transplantate reagiert, könnte auch durch die vorhergehende Erkrankung beeinflußt werden. Tiefgreifende immunologische Veränderungen können so in Patienten mit Tumoren auftreten, was zu längerem Überleben des Transplantats führt (226). Wegen der kurzen ischämischen Toleranzzeit der Leber ist die präoperative Typisierung der HLA technisch nicht einfach, und wegen des Mangels an Spenderorganen ist es in der Praxis kaum möglich, auf Grund des HLA-matchings den zu dem Spender für die Transplantation passenden Empfänger unter allen wartenden Patienten zu finden. Aufgrund des bisher Gesagten scheint es daher richtig zu sein, daß auf die HLA-Typisierung bei der Lebertransplantation zur Zeit verzichtet werden kann. Stattdessen empfiehlt es sich, die genetische Entscheidung für die Spender-Empfänger-Wahl bei der Lebertransplantation auf Grund der Identität der Hauptblutgruppen zu treffen (19,45,54,63,67,113). Rhesusfaktoren scheinen dabei eine untergeordnete Rolle zu spielen, wie ein Fall von Lie et al. zeigte (113). Manche Autoren betonen noch die Bedeutung einer negativen Kreuzprobe zwischen Empfängerserum und Spenderlymphocyten (45, 56). Starzl et al. kamen 1974 auf Grund ihrer guten Ergebnisse an 6 Patienten, wovon 3 Isoagglutinine gegen Erythrocyten des Spenders und 3 Leukocytencytotoxine präoperativ

aufwiesen, zu der bemerkenswerten Ansicht, daß präformierte Antikörper zwar, wenn irgend möglich, vermieden werden sollten. Doch die Erfahrung, daß es in diesen 6 Fällen nicht zu eindeutiger hyperakuter Abstoßung kam, noch ein überzeugender Hinweis auf Abstoßung durch Antikörper existiert, läßt es möglich erscheinen, daß diese Art positiver Kreuzreaktion keine absolute, sondern nur eine relative Kontraindikation für die Lebertransplantation darstellt (194). Penn et al. konnten ebenfalls bei einem Fall mit präformierten cytotoxischen Antikörpern gegen Spenderlymphocyten während der 6monatigen Überlebenszeit keine Abstoßungsreaktion erkennen (150), was diese Ansicht rechtfertigen würde.

PHYSIKALISCHE EIGENSCHAFTEN DER SPENDERLEBER

Schließlich ist noch zu beachten, daß die Größe und das Gewicht der Spenderleber in angemessenem Verhältnis zum vorgesehenen Empfänger, etwa einem Kleinkind, stehen müssen. Lag ein ausgedehnter Ascites oder ein sehr großes Hepatom beim Empfänger vor, so kann eine größere Leber implantiert werden. Volumendifferenzen zwischen einer zu großen Leber und einer zu kleinen Bauchhöhle, vor allem bei Kleinkindern, führen zur Kompression des Transplantats mit nachfolgender ischämischer Schädigung. Im Einzelfall kann beim Vorliegen einer benignen Lebererkrankung die Größe der Spenderleber im Verhältnis zum Empfänger den Ausschlag dafür geben, ob man sich für eine orthotope oder heterotope Transplantation entscheidet (186).

KONSERVIERUNG DER SPENDERLEBER

DIE BEDEUTUNG DER ISCHÄMIETOLERANZZEIT DER LEBER

Die Vitalität des überpflanzten Organs entscheidet in erster Linie über den Primärerfolg einer Lebertransplantation in der frühen postoperativen Phase. So verloren Starzl et al. (191), Calne und Williams (26) und Gütgemann et al. (67) je einen Patienten bereits am Operationstag an einer unstill-

baren Blutung infolge zu lang dauernder Ischämie des Transplantats. Das entscheidende Signal der Vitalität eines transplantierten Leberorgans stellt die jeweilige Hämostase dar. Sie ist unmittelbar abhängig vom Konservierungsverfahren wie der warmen und kalten Ischämiezeit. Nach dem Gehirn ist die Leber das ischämieempfindlichste Organ des Körpers, das am raschesten irreversible histologische und funktionelle Schädigungen aufweist. Raffucci und Wangenstein haben 1950 nachgewiesen, daß in vivo eine Abklemmung aller Gefäße nur 20 Minuten ohne Schädigung toleriert wird und maximal 30 Minuten mit reversibler Schädigung (97). Die warme Ischämietoleranzzeit der Leber wird daher in der Literatur meist mit 20 - 30 Minuten angegeben (105,118,170). Einige Autoren halten allerdings schon 15 Minuten für die obere Grenze warmer Ischämietoleranz (19,45,169). Sicherlich gibt es hierbei auch Speziesunterschiede. Jede unzureichende Leberdurchblutung bis zum Zeitpunkt der Organentnahme verkürzt diese Zeitspanne noch erheblich. Dies gilt insbesondere für die agonale Hypotonie und Hypoxie, die unter allen Umständen zu vermeiden sind. Das Konservierungsverfahren bestimmt im wesentlichen die kalte Ischämietoleranzzeit der Leber. Ziel zahlreicher Forschergruppen ist es, diese Zeitspanne möglichst groß zu halten, damit auf Grund verschiedener Kriterien der geeignetste Empfänger ausgesucht werden kann und eine optimale chirurgische Vorbereitung desselben möglich wird. Der Mangel an Spenderorganen, insbesondere in der Kinderchirurgie, kann nur durch die Zusammenarbeit zahlreicher Krankenhäuser gebessert werden. Ist ein Spenderorgan verfügbar, so ist es unverantwortlich, den potentiellen Spender zum Transplantationszentrum zu transportieren, und auch die von Calne und Williams anfangs befürwortete Anreise des Transplantationsteams mit dem Empfänger zum Hospital, wo sich der Spender befindet (26), ist viel zu umständlich und Schwerstkranken kaum zumutbar (24,25). Stattdessen bietet sich hier der Transport des Transplantats zum Empfänger an, wobei für einen Transport innerhalb der BRD eine Konservierungsdauer von 8 - 9 Stunden ausreichend wäre. Erfolgreiche

Versuche dieser Art führten Lie et al. bereits mit Schweinelebern durch, indem diese von Berlin nach Bonn transportiert wurden (117). Über Transporte von Humanlebern über kürzere Distanzen mit nachfolgender erfolgreicher Transplantation berichten auch Otte et al. (109), Calne (25) und Gütgemann et al. (67). Lange Konservierungszeiten - im Idealfall eine Organbank - würde für eine ausreichende Zahl an Organen sorgen und somit auch in akuten Notfällen eine Operation ermöglichen. Ebenso wären Frühoperationen zum Beispiel bei Cirrhosekranken möglich, wodurch mit der allmählichen Lösung der anderen Probleme bei der Lebertransplantation die Überlebenschancen erheblich gebessert würden (24).

ÜBERTRAGBARKEIT DER TIEREXPERIMENTELLEN ERGEBNISSE AUF DEN MENSCHEN

Auf der Suche nach immer besseren Konservierungsverfahren wurden sowohl an Pavianen als auch an Schweinen und Hunden bereits zahlreiche komplexe Methoden mit mehr oder weniger Erfolg erprobt. Die Hundeleber ist ganz besonders anoxieempfindlich (146) und deshalb ein sensibler Indikator für geringste ischämische Schädigungen. Anatomisch gesehen eignet sich jedoch die Schweineleber besser für solche Versuche (176). Sie ist gewöhnlich steril, fest und zusammenhängend und weist keine Unterteilung in zahlreiche Lappen auf wie beim Hund (101). Dadurch gleicht sie sehr der menschlichen Leber. Auch hinsichtlich der Physiologie ist die Schweineleber der menschlichen eher vergleichbar (176). Ferner besitzt die Schweineleber keine spiralförmig verlaufende sublobuläre Venenmuskulatur wie der Hund, die bei diesem zum sogenannten "Ausflußblock" führen kann (80,106). Die Schweineleber zeigt keine große Neigung zur Lazeration und ist deshalb leicht zu handhaben (101). Sie weist außerdem nicht so häufig thrombotische Komplikationen auf, wie dies bei der Hundeleber der Fall ist (164), und sie besitzt wahrscheinlich eine größere Kreislaufstabilität (176,228). Dadurch und durch die bei Schweinen viel selteneren Absto-

ßungen des Organs, ist es bei Schweinen wesentlich leichter, lange Überlebenszeiten zu erzielen als beim Hund. Hinsichtlich der Interpretation der Ergebnisse bei verschiedenen Spezies ist zu beachten, daß dieselbe Methode bei verschiedenen Spezies zu unterschiedlichen Resultaten führt. Sowohl Calne als auch Mieny (109) vertreten die Ansicht, daß es bedeutende Speziesunterschiede diesbezüglich gibt, wobei der Pavian die besten Resultate liefert. Ob die Humanleber sich ähnlich verhält wie die Leber des Pavians, der zu den niederen Primaten gehört, oder eher wie die Schweineleber reagiert, ist unklar. Mieny (109) glaubt aber annehmen zu dürfen, daß der Mensch als Primat sich eher ähnlich verhält wie ein niederer Primat. Beweise gibt es dafür aber keine.

KRITERIEN DER ISCHÄMISCHEN SCHÄDIGUNG DER SPENDERLEBER

Zahlreiche morphologische, histologische und biochemische Untersuchungen sowohl im Verlauf eines Konservierungsverfahrens als auch nach erfolgter Reimplantation können bei der Erkennung ischämischer Schädigung der Leber als Folge unzureichender Konservierung behilflich sein. Bereits während der Perfusion der Leber deutet ständig zunehmender Perfusionsdruck, abnehmender venöser Abfluß sowie zunehmendes Ödem der Leber auf eine Organschädigung hin (205). Histologische Zeichen der schweren Organschädigung sind subcapsuläre und parenchymatöse Blutungen, Ödeme in den Portalfeldern und Bindegewebssepten (117) sowie flächenhafte Nekrosen und multiple Abszeßbildungen (45). Schwerwiegende ultrastrukturelle Veränderungen stellen Desorganisation und Vesikulation des ER, Mitochondrienschwellung, Margination des Chromatins, Rupturen des Plasmalemms mit Austritt von Cytoplasmabestandteilen in die Disse'schen Räume sowie wasserhaltige Einschlußvakuolen und interstitielle Ödeme dar (212). Diese Beobachtungen wurden vor allem an Schweinelebern gemacht. Biochemisch kommt es im Falle schwerer Leberschädigung bereits im Perfusat zu einem Anstieg der GOT (80,179), vor allem aber sehr früh und ausgeprägt nach or-

thotoper Transplantation (117,143,151). Die GPT und LDH sind ebenfalls deutlich erhöht (117,186) wie auch das Bilirubin (151). Die synthetische Leistung der Leber ist deutlich eingeschränkt, was sich besonders in starker Hypoglykämie, Hypoproteinämie mit nachfolgendem Ascites und ansteigendem Hämatokrit sowie nicht beherrschbaren Blutungen als Folge einer Verbrauchskoagulopathie und unzureichender Inaktivierung exogenen oder endogenen Heparins zeigt, die meist tödlich enden (109). Die schwere Hypotonie des Empfängers kann sowohl Folge der Histaminfreisetzung aus der ischämisch geschädigten Leber sein (124) als auch durch vasoaktive Substanzen bedingt sein, die aus instabilen Lysosomen freigesetzt werden. Diese weisen als Folge des Sauerstoffmangels mit nachfolgender intracellulärer Acidose eine erhöhte Permeabilität auf (80,90). Die Acidose führt ferner direkt zur Zellschädigung, zum Kalium- und Glucoseverlust und der daraus resultierenden irreversiblen Acidose und Hyperkaliämie des Empfängers nach der Revaskularisation (2). Mikrovaskuläre Thrombosen sollen ebenfalls vorkommen (50,80). Die meisten dieser Ergebnisse stammen aus Tierversuchen. Die Vitalität der konservierten Leber ist jedoch nach Ansicht zahlreicher Autoren weder allein histologisch noch ausschließlich morphologisch oder biochemisch eindeutig beurteilbar (117). Paquet (148) beurteilte die Vitalität auf Grund der Mikroangiographie, der Cytophoto- und -morphometrie erstmalig sehr zuverlässig und erhielt eine mit funktionellen und Transplantationsresultaten korrelierende Aussage. Lambotte et al. (90) halten die Messung des Membranpotentials als Maß der Vitalität der Leber für optimal, da es exakt den aktiven Ionentransport, den ATP-Verbrauch sowie die Permeabilität widerspiegelt. Lie et al. (109,117), Otte et al. (146), Chapuis (34), Abouna et al. (5), Totovic et al. (212) und andere Autoren (18,107,179) betonen jedoch, daß die einzige Methode zur Ermittlung der Vitalität einer konservierten Leber ihre orthotope Transplantation darstellt, die der Empfänger mindestens 4 Tage überleben muß. Nur unter Zugrundelegung dieses Tests ist ein Vergleich ver-

schiedener Konservierungsmethoden der Leber möglich. Während die Niere bereits bis zu einer Woche konserviert werden konnte und dabei unmittelbar eine lebenserhaltende Funktion aufwies, war die sichere Erhaltung der Vitalität der Leber über mehr als 24 Stunden eine bisher unlösbare Aufgabe. Der Erfolg einer Konservierungsmethode hängt einmal von der Behandlung des Organspenders in der agonalen Phase und sofort nach dem Tod ab, zum anderen aber auch ganz wesentlich von zahlreichen Faktoren, die im Zusammenwirken die Leber nach erfolgter Hepatektomie bis zur erneuten Revaskularisation vor ischämischer Schädigung schützen können. Die einzelnen Verfahren unterscheiden sich meist in einer Vielzahl von Parametern, so daß es oft nicht möglich ist, den Erfolg einer Methode allein einem einzigen von ihnen zuzuschreiben. Trotzdem soll im folgenden versucht werden, die wichtigsten Punkte einer erfolgreichen Konservierungstechnik der Leber herauszuarbeiten.

VORGEHEN BEI EINEM HIRNTOTEN SPENDER

Handelt es sich bei der Lebertransplantation um einen hirntoten Spender, so ist unbedingt darauf zu achten, daß eine ausreichende Herz-Kreislauf-Funktion sowohl respiratorisch als auch pharmakologisch bis zur Kanülierung der Vena portae und Arteria hepatica mit nachfolgender Kühlung der Leber aufrechterhalten wird (118). Die Vermeidung jeglicher Hypotonie, die zu schwerer Leberschädigung führen kann, erfolgt am besten durch Infusionen von Frischblut, Plasma, Dextran und 5 %ige Glucoselösung (1,5 - 4,5 l in 6-24 Std.) (211). Wegen der Gefahr eines möglicherweise auftretenden "Ausflußblocks", insbesondere bei bestehender Hypovolämie, sollte auf α -adrenerge Substanzen möglichst verzichtet werden. Bei adäquater Urinausscheidung von 1 ml/Minute ist anzunehmen, daß die Leber und andere Verdauungsorgane gut durchblutet sind. Schalm (169) hält es für günstig, wenn der Spender bis zum Tode Nahrung aufnimmt oder intravenös Kalorien zugeführt bekommt, da Fasten zur Abnahme des Leberglykogens führt und die ischämische Leber ganz auf ihre ge-

speicherte Energie angewiesen ist. Untersuchungen lassen es jedoch sehr fraglich erscheinen, ob Glykogen in Hypothermie die Hauptquelle gespeicherter Energie in der Leber darstellt (211). Einige Autoren empfehlen, dem Spender i.v. Phenoxybenzamin zu verabreichen (50,211). Dadurch könne die in der agonalen Phase des Donators häufig auftretende Vasokonstriktion verhindert oder rückgängig gemacht werden, was zur optimalen Organperfusion beitrage. Außerdem wirke diese Substanz zellmembranstabilisierend (211). Ebenfalls zellmembranstabilisierende Eigenschaften weisen auch Chlorpromazin auf sowie Corticosteroide (50,99,186,211), wobei Prednisolon zusätzlich bei bevorstehendem Herz-Kreislauf-Stillstand zur Vermeidung eines Schockzustandes beiträgt (67). Starzl (186) empfiehlt außerdem aus demselben Grunde die Injektion von Magnesiumsulfat, Natriumfluorid oder Adrenochromen. Beim hirntoten Spender kann die warme Ischämie völlig vermieden werden, und eine extracorporale Perfusion ist unnötig.

VORGEHEN BEIM PLÖTZLICHEN HERZSTILLSTAND DES SPENDERS

Bei plötzlichem Herzstillstand des Organspenders soll e das Herz ohne Zeitverlust zur Aufrechterhaltung eines Minimalkreislaufs intrathorakal offen massiert werden, bis eine Kühlung der Leber möglich ist (67,186). Extrathorakale Herzmassage ist in diesen Fällen immer mit der Gefahr einer gewaltsamen Verletzung der Leber verbunden und deshalb unzweckmäßig.

Starzl et al. (186,188,196) wie auch Lie (105) in einem früheren Bericht betonen, daß die sofortige Kühlung der Leber von Erwachsenen nach eingetretenem Herzstillstand am raschesten durch die Technik der extracorporalen Perfusion mittels einer Herz-Lungen-Maschine und Wärmeaustauscher möglich ist. Der extracoporale Kreislauf wird dabei mit einer Glukose- oder Elektrolytlösung aufgefüllt, der Procain und Heparin beigefügt sind. Die Flußrate beim Erwachsenen beträgt nach Starzl (186) 35 ml/kg·Min., was einen arteriellen Blutdruck von weniger als 20 mm Hg bewirkt. Versuche

einer Erhöhung dieser Werte haben sich als schädlich erwiesen. Sofort nach Beginn der Zirkulation wird die Leiche antikoaguliert (188). Die Abklemmung der Aorta thoracica und Vena cava inferior begrenzt die Perfusion auf die untere Körperhälfte. Da die extracorporale Perfusion aber keine zur Leberkonservierung ausreichende Unterkühlung gewährleistet und zudem auf lange Dauer gesehen schädlich ist (105), muß anschließend immer eine intraportale Schwerkraftperfusion mit gekühlter Lösung durchgeführt werden (196). Beide Autoren halten bei Kindern mit Herzstillstand wegen der zu kleinen Vasa femoralia und der kleinen Leber eine sofortige Laparotomie mit intraportaler Perfusion über die Vena mesenterica superior für ausreichend und ziehen sie dem cardiopulmonalen Bypass vor. In neueren Arbeiten aus Bonn ist man der Ansicht, daß die unmittelbare Einleitung einer initialen Perfusion der Leber über die Vena mesenterica und die Pfortader auch bei erwachsenen Spendern genügt, und verzichtet auf die extracorporale Perfusion mit der Herz-Lungen-Maschine (67,118). Die Vena mesenterica superior ist dabei am leichtesten und raschesten an der Basis des Mesocolon transversum zu kanülieren. Der Schnitt an den Strukturen des Portaltrios wird dadurch vermieden, wodurch nachfolgend eine bessere Darstellung derselben möglich ist und das Risiko der Verletzung dieser Gefäße geringer ist.

DIE ROLLE DER TEMPERATUR BEI DER ORGANKONSERVIERUNG

Wie aus dem bisher Gesagten hervorgeht, stellt die Hypothermie die Grundlage der Organkonservierung dar, da der Sauerstoffbedarf des Gewebes mit der Temperatur exponentiell abfällt (119). Außerdem soll die Hypothermie den pH-Abfall der Leber in Ischämie, der die Autolyse in Gang setzt, verringern (169). Die optimale Temperatur schwankt allerdings sehr zwischen den verschiedenen Arbeitsgruppen. Die meisten arbeiten mit einer Hypothermie von 1° - $4^{\circ}C$ (5,23,57,66,81, 94,107,145,147,170,177,185) mit sehr gutem Erfolg. Dabei beträgt der Sauerstoffbedarf nach Levy weniger als 5 % des

Wertes bei Normothermie (119). Andere Autoren bevorzugen dagegen höhere Temperaturen von 5° - $8^{\circ}C$ (152,179,204) bzw. 10° - $12^{\circ}C$ (211), teilweise bis zu $20^{\circ}C$ (18,119). Wenn man der Tatsache Rechnung trägt, daß die Membran-ATP-ase unterhalb von $10^{\circ}C$ jegliche Aktivität einstellt (34), wird man nicht daran interessiert sein, unterhalb dieser Temperatur zu arbeiten. Martin et al. (131) glauben, daß diese Tatsache ein entscheidender Grund für die erfolglose Leber- und Herzkonservierung sein könnte. Dadurch kommt es zum Abfall des Membranpotentials als Folge des Kaliumeffluxes aus der Zelle und des Natriumeinstroms in sie. Eine Stimulierung bzw. Erleichterung des aktiven Kationentransports oder die Abänderung der Elektrolytkonzentrationen im Perfusat auf intrazelluläre Werte könnten diese Ionenverschiebung möglicherweise verhindern. Francavilla et al. (57) konnten ferner zeigen, daß die unterdrückte Aktivität der Enzymsysteme der Leber, insbesondere des Glykolysesystems eher Folge der allzu raschen Unterkühlung der Leber ist als Folge der Hypothermie als solcher. Eine langsamere Kühlung der Leber durch intraportale kalte ($0^{\circ}C$) Infusion bei intakter arterieller Durchblutung der Leber des hirntoten Spenders konnte in ihren Versuchen die Änderung der Enzymaktivität verhindern. Ob das jedoch für sämtliche Enzymsysteme gültig ist, bedarf weiterer Untersuchungen. Gegner der tiefen Hypothermie weisen auf weitere schädliche Effekte derselben hin, die den zellulären Metabolismus aus dem Gleichgewicht bringen. Die Hypothermie führt zur Erhöhung des pH-Werts, indem sie die Ionendissoziation verringert und die Löslichkeit des CO_2 erhöht (34). Die Beeinträchtigung der aktiven Transportvorgänge begünstigt ferner die anaerobe Glykolyse, die über die dadurch entstehende Azidose zu einem zellulären Ödem führt. Die Verwendung eines hyperosmolaren Perfusats hat hierbei oft nur eine unvollständige Bremswirkung. Das somit nicht vollständig zu verhindernde Zellödem ermöglicht aber seinerseits keine adäquate Verteilung der Perfusionsflüssigkeit und erhöht dadurch den Perfusionswiderstand. Trotz dieser Gefahren verwendeten zahlreiche Arbeits-

gruppen erfolgreich tiefe Hypothermie, so daß die Frage der optimalen Temperatur noch immer nicht ganz gelöst scheint. Lie et al. (119) glauben, daß bei der Dauerperfusion die Temperaturwahl von 10° - 20°C keine Rolle spielt. Bei einfacher Hypothermie aber mit Initialperfusion ist es wichtiger, den Sauerstoffbedarf des Gewebes möglichst weit herabzusetzen, weswegen sie in diesem Fall 4° - 10°C zur Kühlung des Organs bevorzugen. Die auch bei dieser Temperatur, ja sogar noch bei 3°C bestehende, wenn auch geringere Aktivität der Na-K-Pumpe, die einerseits zur verzögerten Störung des Ionenverteilungsmusters beiträgt, andererseits aber auch einen ständigen ATP-Verbrauch zur Folge hat, läßt sich nach Ottes (109) Meinung durch eine entsprechende Perfusionslösung, die später noch näher erläutert werden soll, weitgehend reduzieren. Dadurch erzielt man entsprechend bessere Konservierungsergebnisse ohne die oben erwähnten Nachteile.

INITIALPERFUSION DES SPENDERORGANS

Fonkalsrud et al. (50) berichten von einem Fall, bei dem allein durch die Verabreichung von i.v. Heparin, Phenoxybenzamin, Chlorpromazin und Methylprednisolon an den Donator sowie anschließende Lagerung der Leber in kalter Ringerlaktatlösung ohne jegliche Perfusion eine Gesamtischämiezeit von 60 Minuten gut toleriert wurde. Der Empfänger lebte 31 Tage ohne Blutungsneigung. Für eine längere Konservierung der Leber verwenden einige Autoren lediglich eine Auswaschlösung, die sowohl die Kühlung unterstützt als auch der Entfernung von Blutresten aus dem Organ dient (3, 65,93,94,106,147,176,177,186). Die Leber wird anschließend meist in einer Plastiktüte, umgeben von eisgekühlter Salzlösung, im Kühlschrank gelagert. Unter Verwendung von Collins C_4-Lösung von 4 °C bei Hunden war nach 6 - 7stündiger Ischämie keines der Transplantate für den Empfänger lebenserhaltend (3). Gütgemann et al. (65) durchspülten 2 Humanlebern venös und arteriell mit 6 l gekühlter (4 °C) Ringerlaktatlösung bei einem Druck von 60 - 80 cm H_2O. Nach einer

Ischämiezeit von 107 bzw. 214 Minuten erwiesen sich beide Transplantate beim Empfänger als ausreichend funktionsfähig. Unter Zusatz von Heparin und Procainhydrochlorid konnte Lie (106) mit der gleichen Lösung über die Vena portae Schweinelebern bis zu 4 1/2 Stunden erfolgreich konservieren. Mieny und Myburgh (109) konnten im selben Jahr Primatenlebern bis zu 20 Stunden konservieren. Sie verwendeten dabei eine Dextran-Elektrolytlösung mit extrazellulärem Kaliumgehalt. Lambotte et al. (93) erzielten mit Collins-Lösung und Isoproterenol ohne Heparinzusatz, jedoch unter Isoproterenolgabe an den Empfänger bei Hunden eine 13 - 19-stündige erfolgreiche Konservierung. Otte et al. (146,147) erreichten mit Ringerlaktatlösung und Isoproterenol bei Hunden eine bis zu 3 1/2 Stunden dauernde erfolgreiche Konservierung, die unter Verwendung von Collins C_2 und Isoproterenol über die Vena portae auf 6 - 8 Stunden und über die Vena portae und Arteria hepatica sogar auf 19 Stunden ausgedehnt werden konnte. Von 7 Hunden überlebten danach 5 länger als 5 Tage. Ähnliche Ergebnisse erzielten später auch Lambotte et al. (94), wobei unter Zusatz von 12 g Magnesiumsulfat zur Auswaschlösung 3 von 7 Hunden nach einer 24stündigen Konservierung mindestens 5 Tage überlebten. Ein Hunde überlebte nach 26stündiger Ischämie der Leber 46 Tage. Die Rolle der Zusammensetzung der Lösung sowie der perfundierten Gefäße für lange Konservierungszeiten wird hierbei sehr deutlich.

Andere Arbeitsgruppen perfundieren die Leber nach dieser Durchspülung noch zusätzlich mit einer weiteren Lösung. Hierbei ist die Auswaschlösung in einigen Fällen heparinisierte Hartmannlösung (23,26), zum Teil mit Phenoxybenzamin (68) oder aber eine Speziallösung besonderer Zusammensetzung (5,185). Damit wird die Leber perfundiert, bis das Effluat klar ist. Bei Schalm et al. (169,170) besteht die zweite Perfusionslösung aus Plasma unter Zusatz von Natriumbikarbonat, Glukose, Heparin, Procain und Hydrocortison. Sie konnten nach einer Initialperfusion über die Vena portae bei 4 °C und einem Druck von 75 cm H_2O die

Hundeleber 4 Stunden konservieren. Starzl hatte bei der klinischen Anwendung dieser Methode keinen konstanten Erfolg (170), wogegen man in Cambridge unter Verwendung von Hartmannlösung und anschließend einer Plasma-Bikarbonat-Dextrose-Lösung von 4 °C bei teils venöser, teils arterieller und venöser Perfusion eine erfolgreiche Konservierung der Humanleber von 3 - 4 Stunden erreichen konnte. Indem er die Technik von Schalm etwas modifizierte und Schweinelebern mit phenoxybenzaminhaltiger Hartmannlösung sowohl venös als auch arteriell auswusch, um sie anschließend mit autologem gekühltem Plasma unter Zusatz von Phenoxybenzamin und teilweise Indomethacin zu perfundieren, gefolgt von einer Reperfusion mit 1 l gekühlter Hartmannlösung und Additiva, konnten Hadjiyannakis et al. (68) eine Konservierungsdauer von 5 - 8 Stunden erreichen. Der Versuch, Hundelebern mit Ringerlösung oder Citratplasma als Initialperfusat 6stündiger Ischämie auszusetzen, mißlang (5). Dagegen haben Abouna et al. unter Verwendung von modifizierten Elektrolytlösungen I und II zur Auswaschung und Initialperfusion bei 4 °C venös und arteriell nach 6stündiger Konservierung gute Erfolge erzielt. Die Lösung II enthielt hier sowohl Corticoide als auch Insulin. Ein Jahr später konnten Spilg et al. (185) die Ergebnisse der Initialperfusion der Schweineleber auf 12 Stunden verbessern. 4 von 5 Versuchstieren überlebten länger als 4 Tage nach der orthotopen Implantation von Lebern, die mit Tis-u-Sol, Rheomacrodex und dextrosehaltiger gekühlter Lösung ausgespült worden waren, anschließend mit modifizierter Plasmalösung von 4 °C unter Zusatz von Antibiotika perfundiert worden waren und dann unter Anwendung von hyperbarem Sauerstoff bei 3 ATA bis zur Revaskularisation gelagert wurden.

Diese einfache Methode der Initialperfusion ziehen viele Forschergruppen und Ärzte allen anderen Techniken zur Leberkonservierung vor, da sie keine komplizierten und komplexen Apparaturen erfordert und eine ständige Überwachung unnötig ist. Auch die Gefahr technischer Fehler ist dabei geringer. Da für den Transport eines Organs eine mög-

lichst einfache Methode nötig ist, scheint sich die Initialperfusion dafür anzubieten. Idezuki et al. (81,109) konnten jedoch zeigen, daß selbst bei einer Temperatur von nur 4 °C die vaskuläre Integrität des Lebergewebes zerstört wird, wenn es über längere Zeit hin nicht perfundiert wird. Dies hat eine schlechte Durchblutung nach der Revaskularisation der Leber zur Folge und führt damit zu weiterer Schädigung des Transplantats. Sie halten es für nötig, der Leber während der hypothermen Konservierung sowohl Sauerstoff als auch Nährstoffe zuzuführen und die metabolischen Abbauprodukte sowie CO_2 auszuwaschen (79), wenn auch dann die Gefahr besteht, daß wichtige intrazelluläre Stoffe mit herausgespült werden. Eine Dauer- oder aber zumindest eine intermittierende Perfusion der Leber scheint deswegen wichtig für gute Erfolge, was auch Calne et al. (29,109) befürworten.

DAUERPERFUSION DER LEBER

Mit oder ohne vorherige Durchspülung der Leber führten so zahlreiche Arbeitsgruppen Dauerperfusionen durch (145,152, 179,204,211,215), teilweise unter Verwendung von hyperbarem Sauerstoff (21,46,180). Slapak et al. (180) berichteten 1967 von 24stündiger Konservierung der Leber durch kontinuierliche, pulsierende Perfusion bei 4 °C und hyperbarer Oxygenation. Allerdings bewiesen sie nicht, daß der durch diese Methode erreichte Funktionszustand der Leber ausreichend war, um das Leben hepatektomierter Tiere aufrechtzuerhalten. Brettschneider et al. (21) konnten nach initialer Auswaschung der Leber mit dextranhaltiger Lösung mittels hypothermer Dauerperfusion mit halbverdünntem Blut über die Vena portae und Arteria hepatica in einer hyperbaren Oxygenationskammer Hundelebern sicher bis zu 8 - 10 Stunden konservieren. Die Erfolge nach 24stündiger Ischämie waren jedoch nicht konstant. Starzl und Böhmig (188) haben diese Methode bereits einige Male klinisch angewandt und konnten dabei in einem Fall eine Humanleber 9 Stunden erfolgreich konservieren. Orr et al. (145) wandten nach

Durchspülung der Humanleber mit heparinisierter Hartmannlösung die Dauerperfusion mit einer Plasma-Bikarbonat-Dextrose-Lösung und Procain arteriell und venös ebenfalls klinisch an und konnten mit gutem postoperativem Verlauf eine sichere Konservierung von 5 Stunden erreichen. Belzer et al. (14) gelang mittels Dauerperfusion mit kryopräzipitiertem Plasma unter normalen Druckverhältnissen eine sichere Konservierung der Schweineleber bis zu 8 bzw. 10 Stunden. Nach 24stündiger Perfusion konnte die Leber ihre lebenswichtige Funktion allerdings nicht aufrechterhalten. Im selben Jahr haben Turner und Alican (215) nach initialer Durchspülung die Hundeleber durch arterielle und venöse Dauerperfusion mit homologem Serum und Additiva bei 10 °C und einem pH-Wert von 7,25 (37 °C) 7 Stunden erfolgreich konserviert. Bei einem pH-Wert von 7,0 (37 °C) überlebten sogar 4 von 6 Hunden nach 20stündiger Perfusion ausreichend lange die Transplantation. Slapak und Maki (179) erzielten in 5 von 6 Fällen nach 12stündiger Dauerperfusion mit einer modifizierten Elektrolytlösung von 7 - 9 °C und einem pH-Wert von 7,4 (37 °C) sehr gute postoperative Resultate. Eine 48stündige Konservierung der Hundeleber gelang Sung et al (204) in 5 von 19 Fällen durch arterielle und venöse Dauerperfusion bei 5 - 7 °C und hoher Konzentration an Methylprednisolon im Perfusat. Die besten Resultate mit 100 %igem Erfolg nach 24stündiger Perfusion der Hundeleber berichten Toledo-Pereyra et al. (211). Nach Durchspülung der Leber mittels heparinisierter Ringerlaktatlösung und Procain benutzten sie eine modifizierte "Silica Gel Fraction" (MSGF) zur Dauerperfusion, eine Plasmafraktion, aus der das Cholesterol, Fibrinogen und die meisten Lipoproteine entfernt wurden und sodann Kaliumchlorid, Glukose sowie salzarmes Humanalbumin zugesetzt wurden. Dieser MSGF setzten sie Allopurinol und Methylprednisolon zu. Fehlte letzteres, betrug die Temperatur weniger als 10 - 12 °C oder wurde die Arteria hepatica nicht pulsierend durchströmt, so ergaben sich schlechtere Resultate.

Eine Dauerperfusion bei der Lebertransplantation des

Menschen ist aber wenig geeignet, zudem kann sie mit unerwarteten technischen Fehlern behaftet sein. Die komplexe Apparatur und die ständig notwendige Überwachung lassen einen überörtlichen Organtransport schwer bewerkstelligen (67,109). Außerdem fanden Belzer et al. (14) heraus, daß die endotheliale Integrität der Sinusoide nach 10stündiger pulsierender Perfusion mit kryopräzipitiertem Plasma stets verletzt war. Idezuki et al. (81,109) berichten, daß kontinuierliche Perfusion der Leber zur Zunahme des peripheren Gefäßwiderstands und schwerer Stauung im Organ führt. Zusätzlich wurden starke interstitielle Ödeme beobachtet. Auch Chapuis (34) zeigte in Versuchen, daß die Dauerperfusion nicht homogen ist und einige Gewebsbezirke ausspart.

DIE INTERMITTIERENDE PERFUSION

Da die kontinuierliche Perfusion anscheinend nicht nötig ist, um den Nährstoff- und Sauerstoffbedarf des Gewebes zu decken (109), eine Perfusion dagegen der einfachen Hypothermie aus den bereits erwähnten Gründen vorzuziehen ist, bietet sich als ideales Verfahren die intermittierende Perfusion an. Sie führt zu keinem der oben angeführten Nachteile (81). Lie et al. (107,117) wiesen nach, daß es durchaus möglich ist, die Leber mittels einer in situ durchgeführten initialen hypothermen Perfusion mit nachfolgender 3stündiger intermittierender, jeweils 10minütiger Schwerkraftperfusion über die Pfortader mit einer einfachen asanguinen Lösung, die reichlich Kalium und Glukose enthält, über längere Zeit vital und transplantabel zu erhalten. Sie konnten hiermit Schweinelebern bis zu 12 Stunden sicher, bis zu 16 Stunden teilweise konservieren und erfolgreich transplantieren. Schweinelebern wurden mit dieser Methode von Berlin nach Bonn geflogen und dort innerhalb einer Frist von 7 - 8 Stunden mit voller Funktion erfolgreich transplantiert (117). Die volle Wirksamkeit des Verfahrens hat sich in Bonn bei 2 Humanlebertransplantationen erwiesen. Bei der 4. Lebertransplantation war nach 18stündiger warmer und 4 1/2stündiger gesamter Ischämiezeit, während

der das Organ im 1-Stunden-Intervall perfundiert wurde, die Leberfunktion postoperativ ganz ausgezeichnet (118). Beim 5. Patienten in Bonn wurde die Leber in Marburg entnommen, während der Initialperfusion in situ über die Pfortader in corpore mit anschließender intermittierender Schwerkraftperfusion in Hypothermie nach Bonn transportiert und nach 5 1/2stündiger Gesamtischämiezeit voll funktionsfähig transplantiert. In beiden Fällen traten keine Störungen der Hämostase auf (67). Calne et al. (24,29) gelang es, nach Durchspülung der Schweineleber mit heparinisierter Hartmannlösung und anschließender intermittierender Perfusion mit einer Plasma-Eiweiß-Fraktion und Additiva in Hypothermie bei einem pH-Wert von 6,8 (37 °C) diese nach 17-stündiger Konservierung erfolgreich zu transplantieren. Dabei flossen alle 5 Minuten 20 ml des Perfusats innerhalb von 15 Sekunden durch die Vena portae bei einem Druck von 30 - 40 mm Hg. Weniger gute Resultate erhielten Idezuki et al. (81), indem sie nach Vorkühlung mit Ringerlaktatlösung die Hundeleber in halbstündigen Intervallen über die Pfortader und Arteria hepatica bei 4 °C 5 Minuten lang mit einer Ringerlaktatlösung unter Zusatz zahlreicher Additiva bei einem pH von 7,4 perfundierten. Eine Reperfusion mit heparinfreiem Perfusat vor der Allotransplantation schloß sich an. Von 10 Versuchstieren überlebten 3 nach 24 Stunden intermittierender Perfusion.

Vorteile der intermittierenden Perfusion sind ihre Einfachheit, der geringe apparative Aufwand, gute Ergebnisse experimentell wie auch klinisch und ein dadurch möglicher überörtlicher Transport des Transplantats.

DIE PERFUSIONSLÖSUNG

Wie bereits erwähnt, lassen die hier aufgeführten Resultate verschiedener Konservierungsmethoden den Schluß zu, daß neben der Hypothermie auch die Zusammensetzung der Perfusionslösung von entscheidender Bedeutung ist. Diese Meinung teilen viele Arbeitsgruppen (5,68,109,169,185). Da sich jedoch die Konservierungsmethoden aus so vielen Para-

metern zusammensetzen und außerdem die Speziesunterschiede nicht außer acht zu lassen sind, ist es kaum möglich, den größeren Erfolg einer Technik gegenüber anderen allein der Zusammensetzung des Perfusats zuzuschreiben und so zu einer Wertung zu kommen, welches nun die beste Lösung darstellt. Dazu fehlt es an vergleichbaren Studien, die sich nur in diesem Punkt unterscheiden. Es läßt sich jedoch sagen, daß sich eine einfache Ringerlaktatlösung bei Anwendung der Initialperfusion mit anschließender einfacher Hypothermie wesentlich schlechter bewährt hat als eine Plasma-Bikarbonat-Glukose-Lösung, wie sie Schalm verwendete (185). Noch bessere Ergebnisse, besser als mit Citratplasma, konnten Abouna et al. (5) mit modifizierten kalium-, magnesium- und phosphatreichen Elektrolytlösungen erzielen. Hadjiyannakis et al. (68) hatten mit autologem gekühltem Plasma und Additiva etwa gleich gute Erfolge ebenso wie Otte et al. (146) und Lambotte et al. (94) unter Verwendung von Collinslösung mit Isoproterenol über die Pfortader und anschließender einfacher Hypothermie. Letzteres Perfusat über beide afferenten Lebergefäße verlängerte die Konservierungsdauer beträchtlich, und das beste Resultat lieferte diese Lösung mit einem Magnesiumgehalt von 12 g/l. Um den als Folge der Hypothermie auftretenden erheblichen Kalium- und Glukoseverlust der Zelle sowie den starken Natriumeinstrom mit nachfolgendem Zellödem zu vermindern bzw. zu verhindern, aber auch um den durch die Restaktivität der Ionenpumpe stetigen ATP-Verbrauch der Zelle herabzusetzen, empfiehlt sich ein Perfusat mit intrazellulärer Ionenkonzentration, wie es die bereits bei der Konservierung der Niere erfolgreich angewandte Collins-Lösung ist (92,147). Trotz der teilweise sehr guten Ergebnisse halten Abouna et al. (3) auf Grund eigener Versuche diese Lösung für völlig unzureichend für die Leberperfusion, da sie zu wenig osmotisch wirksam sei, keine geeigneten energiereichen Substrate enthalte und einen zu niedrigen pH-Wert habe. Bei der Dauerperfusion konnte Starzl (186) zeigen, daß er mit Brettschneiders Methode unter Verwendung

anderer Perfusate anstelle von verdünntem Blut schlechtere Ergebnisse erhielt. Idezuki et al. (81) lehnten Blut zur Perfusion jedoch ab wegen unvorhersehbarer immunologischer Folgen für den Organempfänger. Die Unterlegenheit von kryopräzipitiertem Plasma gegenüber MSGF, dem bisher wohl erfolgreichsten Perfusat zur Dauerperfusion, konnte kürzlich klar bewiesen werden (211). Das Resultat war auch besser als nach Dauerperfusion mit homologem Serum (215). Für die intermittierende Perfusion hat sich sowohl Lies et al. (112) modifizierte Elektrolytlösung mit viel Kalium und Glukose als brauchbar erwiesen als auch die von Calne (109) nach vielen anderen erprobten Lösungen nun verwendete Plasma-Eiweiß-Fraktion ebenfalls mit viel Kaliumphosphat und Glukose sowie Magnesiumsulfat, die somit einer Collins-Lösung sehr ähnelt. Neuerdings zweifelt man die allzu große Bedeutung der Zusammensetzung des Perfusats an, da es sich zeigte, daß mit 4 ganz verschiedenen Lösungen an Hunden und Schweinen durch 6stündige einfache Hypothermie jeweils ein 100 %iger Erfolg gelang (171). Schalm et al. halten demnach andere, bisher weniger beachtete Faktoren für den Ausgang einer solchen Operation für bedeutsamer.

Bestandteile der Perfusionslösung

Wenn sich auch nicht sagen läßt, welche Perfusionslösung die beste ist, so gibt es doch gewisse Faktoren, die in jedem Fall berücksichtigt werden sollten.

Eine kolloidosmotisch wirksame Substanz scheint deshalb wichtig zu sein, weil sowohl die Hypothermie als auch die Hypoxie ein Zellödem begünstigen und dieses dadurch verhindert oder aber zumindest reduziert wird. Neben Otte et al. (146) und Lambotte et al. (93,94), die mit Collins-Lösung arbeiten, verzichten auch andere Autoren auf solche Substanzen (66,106), vor allem bei der Konservierung der Niere. Die Hundeniere wies zwar einen wachsenden Perfusionswiderstand auf, wurde aber trotzdem erfolgreich transplantiert. Die bedeutende Gewichtszunahme des Organs als Folge eines interstitiellen Ödems war voll reversibel nach der

Reimplantation (79). Einige Forscher verwenden zur Durchspülung kein Dextran oder nur wenig, benutzen anschließend aber Plasma zur weiteren Perfusion (23,68,145,152,185). Andere verwenden 25 - 50 g/l und mehr Dextran 40 000, sei es zum Auswaschen der Leber, sei es zur anschließenden Perfusion (5,53,81,112,118,169,170,186). Abouna konnte demonstrieren, daß der Zusatz von 6 % Dextran 40 000 zu einer Spüllösung extrazellulärer Zusammensetzung die Funktion der Schweineleber erheblich verbesserte (169). Da sich Dextran jedoch als für die Konservierung mittels Perfusion ungeeignet erwiesen hat, und Dextran 40 000 die Hämostase beeinflussen und vorübergehend zu einer Behinderung des RES nach der Revaskularisation des Transplantats führen könnte (169), wird neuerdings Albumin zur Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks und als möglicherweise membranstabilisierende Substanz (79) verwendet (5,29,179, 211), teils als echter Zusatz, teils in einer aus Blut hergestellten Perfusionslösung belassen.

Der Kationengehalt des Perfusats unterscheidet sich sehr bei den verschiedenen Arbeitsgruppen. Die meisten verwenden Lösungen mit extrazellulärer Ionenzusammensetzung mit einem Natriumgehalt von 140 mval/l und einem Kaliumgehalt von 4 mval/l. Die von einigen erfolgreich benutzte Collins-Lösung hingegen weist eine Kaliumkonzentration von 134 mval/l und eine Natriumkonzentration von 10 mval/l auf. Otte et al. (109) konnten die Zweifel an einer so hohen Kaliumkonzentration durch genaueste Messungen weitgehend ausräumen, da sie nach der Revaskularisation höchstens einen Abfall des Kaliumspiegels im Blut durch die Kaliumaufnahme der intakten Leber beobachten konnten. Eine Hyperkaliämie, die für den Empfänger durch Komplikationen von seiten des Herzens lebensgefährlich werden könnte, zeigte sich in keinem Fall. Abouna et al. (3), die mit Collins-Lösung schlechte Erfahrungen machten, betonen dagegen, daß eine Kaliumkonzentration von mehr als 30 mval/l erwiesenermaßen die Lebensfähigkeit der Leber nach hypothermer Konservierung nicht verbessert habe, wes-

halb sie eben diese Kaliumkonzentration bevorzugen. Lie et al. (109) kamen auf Grund verschiedener Untersuchungen zu der Ansicht, daß Kalium ab einer Konzentration von 50 - 60 mval/l im Extrazellulärraum in die Zelle einströmt, und halten daher 50 mval/l für optimal. Auch Calne et al. (109) verwenden diese Kaliumkonzentration im Perfusat.

Von vielen Arbeitsgruppen werden Calcium- und Magnesiumionen für wichtig gehalten, einmal um die Integrität der Zellmembran aufrechtzuerhalten (169), zum anderen als Fermenthemmer (212). Demgegenüber machten Lie und Ottersky (110) die Erfahrung, daß Magnesiumzusatz zur Perfusionslösung für die Erhaltung der Vitalität der konservierten Leber in Hypothermie eher schädlich war, in Normothermie sich dagegen günstig auswirkte. Ausgezeichnete Resultate mit einer intrazellulären Lösung ohne Calcium und Magnesium bei der Konservierung der Niere (169) lassen die Notwendigkeit von letzterem fraglich erscheinen. Spilg et al. (185) vermochten durch eine kalium- und magnesiumreiche Lösung bei ihrer Konservierungsmethode keine besseren Resultate zu erzielen. Trotzdem ist Magnesium ein wichtiger Bestandteil vieler Perfusionslösungen (5,29,81,112,179,211) mit guten Ergebnissen. Lambotte et al. (94) berichten, daß sich durch eine Erhöhung der Magnesiumsulfatkonzentration auf 12 g/l Perfusat ihre Ergebnisse erheblich verbessern ließen.

Die Rolle des pH-Werts im Perfusat ist ungeklärt. So hat sich bei der Konservierung der Hundeleber durch hypotherme Perfusion die Pufferung der Ringerlaktatlösung von einem pH von ursprünglich 6,1 auf 7,4 als lebensverlängernd erwiesen (169). In den meisten Fällen scheint der pH des Perfusats tatsächlich 7,4 oder noch mehr zu betragen (5,21,81,177,179,204,211). Turner und Alican (215) konnten jedoch bei hypothermer Dauerperfusion mit homologem Serum die erfolgreiche Konservierungszeit von 7 auf 20 Stunden verlängern, wenn sie den pH von 7,25 (37 °C) auf 7,00 senkten. Ähnliche Beobachtungen machten Calne et al. (109), wobei eine Herabsetzung des pH von 7,4 auf 6,8 (37 °C) eine

eindeutige Verbesserung der Konservierung der Leber erbrachte. Dieser Wert kommt dem intrazellulären pH-Wert nahe, der in einigen Organellen sogar unter 6,8 liegt. Versucht man, die Perfusionslösung dem intrazellulären Milieu anzugleichen, so erscheint ein pH-Wert von 6,8 - 7,0 keineswegs unlogisch. Lambotte (109) berichtet aber, daß eine metabolische Acidose zum Kaliumverlust der Zelle führt und umgekehrt die Zugabe von Bikarbonat und somit höherer pH zur Folge hat, daß die Zelle Kalium aufnimmt. Ob aus diesem Grunde ein so niederer pH ratsam ist, bleibt eine offene Frage, zumal Schalm et al. (171) in neuerer Zeit nach 6stündiger einfacher Hypothermie mit 4 verschiedenen Lösungen und pH-Werten von 6,4 - 7,3 an Hunde- und Schweinelebern keinen Unterschied feststellen konnten.

Glukose wurde von einigen Forschern in einer Konzentration von 100 - 200 mg% dem Perfusat zugesetzt, um die Verarmung der Zellen an Glukose durch Diffusion zu vermeiden. Buckberg konnte jedoch keinerlei Nutzen dieser Maßnahme zeigen (169) und auch nicht beweisen, daß Glukose dabei als Substrat verwendet wird. Belzer machte die gleiche Beobachtung bei der Niere, selbst wenn man dem Perfusat Insulin zusetzte. Lie et al. (109) stellten aber fest, daß eine Glukosekonzentration in der Perfusionslösung von 600 mg% den Glukoseverlust der Zellen eindeutig verringerte. Die Konzentration scheint ihnen daher ideal für die intermittierende Perfusion. Eine Untersuchung ergab, daß Glukose und Insulin oder Xylit statt Glukose für die Erhaltung der Vitalität nicht besser wirken als Glukose allein (112). Die Glukoseangaben der einzelnen Autoren differieren jedoch stark und reichen bis zu 2 - 5 g/100 ml (169), wobei ein möglicherweise günstiger osmotischer Effekt zustande kommt. Insulin ist bei einigen Arbeitsgruppen ein wichtiger Bestandteil der Lösung, stets in Verbindung mit Glukose als Zusatz (5,81,179,211,215).

Coenzyme wie ATP sind nicht zu empfehlen, da sie einerseits nicht in die Zellen eindringen, es sei denn in sehr hoher Konzentration, und andererseits toxisch sein

können (205). Versuche zeigten, daß ATP zwar die Glukose- und Sauerstoffutilisation sowie den Kaliumverlust der Zelle signifikant beeinflußt; eine ausgeprägte Verbesserung der Vitalität der Leber war dadurch jedoch nicht zu erreichen (18).

Heparin in der Perfusionslösung dient der Verhinderung von Mikrothrombosen. Sein Nutzen ist nicht erwiesen. Es werden gute Ergebnisse bei der Konservierung der Niere ohne Heparin im Perfusat berichtet (169). Unterhalb eines pH von 6,5 bilden sich auch bei Heparinzusatz Mikrothromben (79). Heparin führt außerdem zu erhöhter Blutungsneigung des Empfängers. Im Plasma kann Heparin die Aktivierung von Plasmalipase bewirken, was verheerende Folgen haben kann (39). Aus diesen Gründen verwendet Belzer ACD, um Plasma zu antikoagulieren (79).

Procain wird als Vasodilatator Konservierungslösungen zugesetzt und dient dabei der Verhinderung von Gefäßspasmen. Wenn auch viele Forscher diese Substanz verwenden, so ist ihre absolute Notwendigkeit für die Humanleber nicht erwiesen, wofür zahlreiche Erfolge ohne Procain sprechen.

Der positive Effekt von Isoproterenol sowohl als Zusatz zu Ringerlaktatlösung als auch insbesondere in Verbindung mit Collins-Lösung wurde durch Ottes et al. (146) und Lambottes et al. (93) Untersuchungen sehr deutlich. Nach ihren Angaben bewirkt es eine Hyperpolarisation der Leberzelle, indem es die Natriumpermeabilität herabsetzt, die intrazelluläre Natriumkonzentration verringert und damit die Aktivität der Natrium-Kalium-Pumpe herabsetzt, was einen geringeren ATP-Verbrauch der Leber zur Folge hat. Auf diese Weise schützt es die Leber vor anoxischer Schädigung und führt nach der Revaskularisation zur rascheren Erholung des Membranpotentials der Leberzelle (91,146). Außerdem soll es Spasmen der Venae hepaticae verhindern. Lambotte und Otte fügen Isoproterenol daher nicht nur der Konservierungslösung zu, sondern verabreichen es auch dem Organempfänger während der Implantation der Leber mit Er-

folg (93,146,147). Toledo-Pereyra et al. (211) geben es dem Organspender 20 Minuten vor der Hepatektomie.

Die Meinungen über Phenoxybenzamin gehen sehr stark auseinander. Einerseits wird es als Membranstabilisator angesehen, zum anderen soll es vasodilatatorische Eigenschaften haben, bei bereits eingetretenen Gefäßspasmen dem Procain jedoch unterlegen sein (79). Nach Fonkalsrud et al. (51) soll es, dem Organspender präoperativ verabreicht, die Freisetzung lysosomaler hydrolytischer Enzyme nach der Revaskularisation im Empfänger verhindern und damit lebensrettend wirken. Endgültig bewiesen wurde sein Nutzen jedoch noch nicht (169). Auch andere Autoren räumen ihm keinen besonderen Nutzen ein (34).

Ebenso verschieden sind die Ansichten über den Effekt von Chlorpromazin (34,185,212). Lambotte et al. (90) berichten, daß diese Substanz Änderungen des Membranpotentials der Leber nicht verhinderte, wogegen Isoproterenol diesen Effekt eindeutig aufwies. Fonkalsrud et al. (51) vertreten die Ansicht, daß Chlorpromazin zusammen mit Phenoxybenzamin die Leber während der Konservierung zu schützen vermag, wenn es dem Spender vor der Leberentnahme verabfolgt wird. Nach Untersuchungen von Lie und Ottersky (110) wirkt Chlorpromazin membranstabilisierend und stoffwechselhemmend auf die in Hypothermie konservierte Schweineleber und unterstützt damit die Erhaltung der Vitalität der Leber. Daß es auch auf die lysosomalen Membranen diesen stabilisierenden Effekt ausübt und so die Freisetzung lysosomaler Enzyme verhindert, konnte ebenfalls demonstriert werden (79). Sein Nutzen bei der Konservierung der Niere und des Herzens scheint erwiesen (79). Trotzdem wird es von sehr wenigen Arbeitsgruppen heute verwendet.

Im Gegensatz dazu sind die Glucocorticoide häufig Bestandteil von Perfusionslösungen (5,29,81,117,152,170,179, 204,211,215,229). In den Versuchen von Spilg et al. (185) war allerdings der Nutzen von Hydrocortison und Chlorpromazin nicht erkennbar. Dagegen kamen Lie und Ottersky (110) zu dem Ergebnis, daß die Glucocorticoide membranstabili-

sierend, jedoch nicht stoffwechselhemmend auf die konservierte Leber wirken. Zu derselben Auffassung kamen auch andere Forscher (79). Ferner ließ sich ein kapillarabdichtender Effekt finden, ebenso auch eine Verbesserung der Gewebsperfusion. Die Verabreichung von Methylprednisolon (204,152) oder Prednisolon (67,99) an den Organspender vor der Hepatektomie dient nicht nur der Stabilität der Zellmembranen, sondern auch der Vermeidung eines Schocks. Bei der Konservierung der Niere konnte nach hohen Dosen Methylprednisolon im Perfusat eine deutlich verminderte Freisetzung lysosomaler Enzyme, von Cathepsin D und ß-Glucuronidase festgestellt werden (79), so daß diese Substanz wohl zu Recht auch bei der Erhaltung der Vitalität der Leber eingesetzt wird (204,211). Dosen von 800 mg/l Methylprednisolon, wie sie routinemäßig bei der Nierenkonservierung verwendet werden, sollen allerdings bei der 24stündigen Leberperfusion keinen günstigen Effekt zeigen (211). Dieser war erst bei einer Konzentration von 2 g/l Perfusat erkennbar.

Allopurinol verbessert nach Ansicht von Toledo-Pereyra et al. (211) die in vitro Funktion und das Überleben nach der Transplantation möglicherweise über eine Vasodilatation und die Vergrößerung des Nucleotidpools mit resultierender Energieerhaltung. In einer anderen Veröffentlichung wird von der ausgezeichneten Schutzwirkung der Dreierkombination Isoproterenol, Allopurinol und Heparin berichtet, wenn sie dem Spenderhund vor der ischämischen Schädigung der Leber i.v. verabfolgt wird. Dieser Effekt zeigte sich jedoch nur, wenn alle 3 Substanzen gemeinsam verabreicht wurden (210). Weitere Erfahrungen mit Allopurinol liegen bis heute noch nicht vor.

Indomethacin wurde von Hadjiyannakis et al. (68) aus unbekannten Gründen bei 3 seiner 6 Experimente der Konservierungslösung zugesetzt, wobei nur diese 3 Tiere Langzeitüberlebende waren. Der Wirkmechanismus ist allerdings unklar.

Die Resultate der Konservierung der Leber durch ein-

fache Hypothemie lassen sich durch hyperbaren Sauerstoff verbessern (148,185). Die Kombination von einfacher Hypothermie und Hyperbarie ist der Anwendung einer der beiden Faktoren deutlich überlegen. Diese Beobachtung wurde auch bei der Konservierung des Herzens, der Niere und der Lunge gemacht (185). Brettschneider et al. (21) gelang es jedoch nicht, 3 Hundelebern mit dieser Methode 24 Stunden lang erfolgreich zu konservieren. Erst zusätzliche Dauerperfusion führte zu einigen inkonstanten Erfolgen. Der Wirkmechanismus des hyperbaren Sauerstoffs bleibt dabei hypothetisch. Eine toxische Wirkung oder enzymhemmende Eigenschaft ist nicht auszuschließen (34). Die Tatsache, daß hyperbarer Stickstoff und Helium die Ergebnisse in derselben Weise verbessern (34,169), macht es wahrscheinlich, daß sich der Überdruck günstig auswirkt. Er verhindert die Entstehung eines Zellödems und die Gewichtszunahme des Organs während der Ischämie (21). Theoretisch kann derselbe Effekt auf einfachere und ungefährlichere Art durch die Erhöhung des kolloidosmotischen Drucks oder der Osmolarität der Perfusionslösung erzielt werden.

VOR- UND NACHTEILE DER VENÖSEN UND ARTERIELLEN PERFUSION

Da die Leber 2/3 ihrer Blutzufuhr über die Vena portae (169) und 1/3 über die Arteria hepatica erhält, perfundieren die meisten Forschergruppen das Organ über beide Gefäße (5,18, 23,26,53,65,66,68,81,85,94,145,146,152,179,180,185,186,204, 211,215), doch mit unterschiedlichen Mengen. Otte et al. (146) und Lambotte et al. (94) erzielten bedeutend bessere Ergebnisse, wenn nicht nur die Vena portae, sondern zusätzlich auch die Arteria hepatica perfundiert wurde. Untersuchungen von Eisemann haben die Notwendigkeit der arteriellen und venösen Perfusion demonstriert (109). Schalm (169), Calne et al. (29) und auch Lie (107) perfundieren hingegen nur die Vena portae und verzeichnen damit gute Erfolge. Lie et al. (109) konnten zeigen, daß ein zu hoher Druck in diesem Gefäß schädlich ist und daher möglichst mit physiologischen Drukken zu arbeiten ist. Während sich demzufolge für die Pfortader die Schwerkraftperfusion empfiehlt, raten andere Auto-

ren auf Grund eigener Versuche bei der Arteria hepatica zur physiologischen pulsierenden Perfusion (18,211). Erfolgt die Perfusion dieses Gefäßes nicht pulsierend, so soll es zur Eröffnung arteriovenöser Shunts kommen, die zur Minderperfusion der peripheren Gewebsbezirke führt und damit zu einem Abfall des Sauerstoffpartialdrucks, der schwere Schädigungen der Leber nach sich zieht (18).

MASSNAHMEN ZUR VERHINDERUNG EINES AKUTEN INTRAOPERATIVEN HERZSTILLSTANDES

In zahlreichen Tierexperimenten kam es während der Implantation der Leber zum akuten intraoperativen Herzstillstand (119). Ursache hierfür könnte die kalium-, lactat- und wasserstoffreiche kalte Perfusionslösung der Leber sein, die möglicherweise noch andere toxische Produkte enthält und nach der Revaskularisation in den Kreislauf des Empfängers gelangt. Aus diesem Grunde empfehlen Lie et al. (119), die Leber vor der Implantation nochmals durchzuspülen, wie dies bereits einige Arbeitsgruppen durchführen (68,177,186, 211). Zusätzlich dazu sollten vor der Eröffnung der suprahepatischen Vena cava inferior zu Beginn der Revaskularisation die ersten 200 - 300 ml Venenblut über die infrahepatische Hohlvene verworfen werden. Die Angaben der einzelnen Autoren schwanken hier zwischen 30 ml (23) und 500 ml (177).

Zahlreiche weitere Untersuchungen sind in Zukunft nötig, um die Humanleber über noch längere Zeiträume vital zu erhalten, so daß ein Transport des Organs über größere Entfernungen möglich wird, wie dies bei der Niere bereits gelungen ist.

TECHNIK DER ORTHOTOPEN TRANSPLANTATION

Theoretisch besteht die Möglichkeit, die neue Leber nach Entnahme des kranken wirtseigenen Organs in physiologischer Position zu implantieren (orthotope Transplantation) oder aber dasselbe an Ort und Stelle zu belassen, um das

Transplantat als zusätzliches Organ im Abdomen an geeigneter Stelle zu revaskularisieren (heterotope Transplantation). Letzteres Verfahren hat den Vorteil, daß dabei die vor allem bei portaler Hypertension und Gerinnungsstörungen sehr langwierige und oft blutige Hepatektomie vermieden werden kann. Dadurch wird nicht nur die Operationsdauer verkürzt, sondern auch die Konservierungszeit, wodurch die Gefahr der ischämischen Schädigung des Transplantats geringer ist. Auch schwerst kranke Patienten sind durch das verminderte Operationsrisiko einem solchen Eingriff noch zugänglich, ohne daß die Prognose absolut infaust ist. Falls das neue Organ seine Funktion nicht unmittelbar nach der Revaskularisation wieder aufnimmt, so ist die wirtseigene Leber in den meisten Fällen imstande, diese Krise zu überbrücken, was auch im Falle einer nicht beherrschbaren Abstoßung mit erforderlicher Retransplantation von großem Nutzen sein kann. Bei der akuten Leberzellinsuffizienz genügt meist ein temporärer Leberersatz, wobei die heterotope Transplantation die Erholung der Wirtsleber ermöglicht und damit eine baldige Entfernung des Transplantats gestattet, unter Umständen bevor es zur Abstoßungsreaktion kommt.

Neben diesen Vorteilen der heterotopen Transplantation hat das Verfahren jedoch so viele Nachteile, daß die bevorzugte Methode heute die orthotope Transplantation ist (25,45,63,196). Bei allen Malignomen der Leber und Gallenwege, die anderen chirurgischen Maßnahmen nicht zugänglich sind, und möglicherweise auch bei der schweren Leberzellnekrose (76) stellt die radikale Hepatektomie mit nachfolgendem Leberersatz die einzige Heilungschance dar. Mit Ausnahme von Fällen, in denen ein ausgeprägter, lange Zeit bestehender Ascites der Operation vorausgeht, ist das Abdomen für ein zusätzliches Organ solcher Größe meist zu klein. Es kann so zur Kompression oder Abknickung der zu- und abführenden Lebergefäße kommen, insbesondere des venösen Abflusses (25). Ferner ist die Beweglichkeit des Zwerchfells stark eingeschränkt, was eine hohe Zahl häufig tödlicher pulmonaler Infektionen zur Folge hat (16,45,63). Schließlich stellt

auch die Revaskularisation des Transplantats, ohne daß es zur Atrophie einer der beiden funktionell konkurrierenden Lebern kommt, in heterotoper Position ein sehr schwieriges Problem dar, worauf später noch näher eingegangen werden soll. All diese Faktoren sind wohl auch der Grund für die weit besseren Ergebnisse der orthotopen Transplantation, sowohl experimentell als auch klinisch (45,50,196,223).

PRÄOPERATIVE UNTERSUCHUNGEN

Ausreichende präoperative Maßnahmen können nur getroffen werden, wenn genügend Zeit zur Verfügung steht. Wegen der großen Zahl von vaskulären Anomalien, wobei die Angaben über 20 % betragen (46,151,189,206), besonders bei Kindern mit Gallengangsatresie (121), empfehlen namhafte Autoren, möglichst bei Spender und Empfänger eine präoperative selektive Angiographie durchzuführen (53,65,105,188,223). Diese ermöglicht eine entsprechende Modifikation der Anastomosentechnik und dient zugleich dem Tumornachweis. Auch eine routinemäßige Cholangiographie vor allem beim Spender wird wegen eventueller Anomalien und deren Korrektur empfohlen (188). Umstritten ist die präoperative Darmsterilisation des Organempfängers (31,138). Schalm et al. (172) konnten an Hunden zeigen, daß neben anderen Faktoren diese Maßnahme in Verbindung mit postoperativer Isolation des Patienten die Infektionshäufigkeit stark senkte, insbesondere die Zahl akuter Cholangitiden mit nachfolgenden Gallengangsfisteln und Leberabszesse.

ANÄSTHESIE

Dem Anaesthesisten kommt bei der Lebertransplantation eine besondere Aufgabe zu. Die zur Narkose verwendeten Substanzen dürfen auf keinen Fall lebertoxisch oder -schädigend sein; sie sollen nicht überwiegend in der Leber abgebaut werden, um eine Kumulation bei mehrmaliger Injektion zu vermeiden, und sollten möglichst kurz wirksam sein, damit ein rascher Wechsel der Narkosetiefe und ein sofortiges Ende der Narkose herbeigeführt werden kann (188). Eine

konventionelle Prämedikation ist in vielen Fällen aus Zeitmangel nicht möglich, zum Beispiel wenn ganz unerwartet ein Spenderorgan verfügbar ist. Ist der Patient bei Bewußtsein, so empfehlen Farman et al. (48) die Gabe von 10 - 20 mg Diazepam 1 - 2 Stunden vor dem Eingriff. Hat der Patient zuvor etwas gegessen, so sollte man Magnesium-Trisilikat-Mixtur zur Neutralisation des Mageninhalts verabreichen. Vor der Narkoseeinleitung empfiehlt sich Atropin (48), eventuell kombiniert mit Pethidin (218). Die meisten Autoren verwenden zur Narkoseeinleitung ein Barbiturat, besonders Thiopental (48,175,218). Als Muskelrelaxans zur Erleichterung der endotrachealen Intubation wird oft Succinyldicholin benützt. Die Gefahr der Apnoe spielt keine Rolle, da wegen der mindestens 4stündigen Operationsdauer in jedem Fall die künstliche Beatmung notwendig ist (48). Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgt stets mit einem Stickstoffoxid-Sauerstoff-Gemisch, kombiniert mit Gallamin, das nicht von der Leber metabolisiert wird, oder Fluoroxene (2,175,188) in einer Konzentration unter 4,4 %, wobei es noch nicht explosiv ist und die Elektrokoagulation erlaubt. In Cambridge verwendete man früher d-Tubocurarin. Heute ist das Mittel der Wahl Pancuronium (48). Unterstützend werden gelegentlich andere Inhalationsnarkotika in geringen Konzentrationen verwendet. Selten machte man stattdessen von Phenoperidin Gebrauch. Ziel der künstlichen Beatmung ist nach Farman et al. (48) eine leichte respiratorische Alkalose mit einem pCO_2 von 30 mm Hg wegen der in der anhepatischen Phase auftretenden metabolischen Azidose.

ORGANENTNAHME

Die wesentlichen operativ-technischen Probleme der Lebertransplantation sind nach den ersten Schritten von Starzl et al. (191) weitgehend gelöst. Es sollen deshalb hier nur einige wichtige Details besprochen werden. Die Hepatektomie des Organspenders kann, falls unbedingt nötig, in 15 - 20 Minuten erfolgen, dauert aber durchschnittlich 1 Stunde (23,189), wenn die Hauptstrukturen des Leberhilus vorsich-

tig freipräpariert, alle potentiellen Blutungsquellen unterbunden werden und lange Gefäßstümpfe für die späteren Anastomosen erhalten bleiben sollen (97). Es ist besonders wichtig, ein möglichst langes Stück der suprahepatischen Vena cava inferior (VCI) am Transplantat zu belassen (189). Sung et al. (204) hatten bei Hunden gute Erfolge und weniger Blutungsprobleme, wenn sie die intrathorakale VCJ des Spenders später mit der intrahepatischen VCI des Empfängers anastomosierten. Auch Calne (23) durchtrennt diese im Thorax nahe am rechten Vorhof. Entspringt eine zusätzliche Arteria hepatica aus der Arteria mesenterica superior, was bei etwa 15 % der Patienten der Fall ist (23), so empfiehlt es sich, den Abgang der letzteren wie den des Truncus coeliacus zu erhalten und beide in einem langen Zwickel Aorta zu entfernen. Kommt die gesamte arterielle Versorgung aus dem Truncus coeliacus, so wird dieser allein in einem Zwickel Aorta belassen (23).

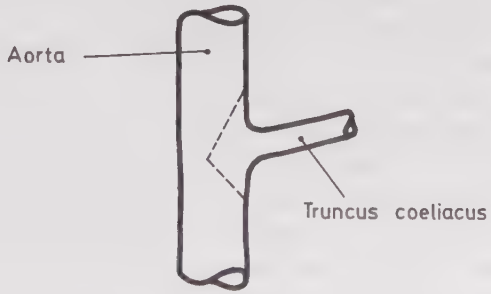


Abbildung 1

Bei der Leber von Kleinkindern entfernen einige Arbeitsgruppen in Kontinuität mit dem Transplantat die gesamte Aorta abdominalis und thoracica sowie die VCI vom Herzen bis zu den Venae iliacae (23). Sowohl für die Perfusion der Leber als auch für die spätere Anastomose ist dies von Vorteil (189). Der Gallengang wird duodenumnahe ligiert und durchtrennt, der Fundus der Gallenblase inzidiert und die-

selbe wegen der autodigestiven Wirkung der Galle mit physiologischer Kochsalzlösung ausgespült.

Die Leberentnahme beim Organempfänger dauert meist wesentlich länger, da die Leber oft sehr groß ist, Adhäsionen vorliegen und die portale Hypertension massive Ödeme in der Umgebung sowie viele Kollateralen zur Folge hat. Eine Eröffnung des Thorax ist unnötig (23). Im Gegensatz zu früher erachten Starzl et al. (196) heute die Splenektomie für überflüssig. Zum Zwecke langer Gefäßstümpfe ist es wichtig, die Gefäße so nah wie möglich an der Leber zu durchtrennen (97). Neuerdings präpariert und durchtrennt man in Denver zuerst die Strukturen der Leberpforte und erst ganz am Schluß vor der Herausnahme der Leber die suprahepatische VCI (196). Dieses Vorgehen hat den Vorteil, daß dadurch die anastomosierte suprahepatische VCI im Empfänger optimal lang ist, da die VCI oder die Venae hepaticae in blutleerem Gebiet bereits innerhalb der cirrhotischen Leber durchtrennt werden können. Bei der Abklemmung der suprahepatischen VCI mit dem Zwerchfell ist darauf zu achten, daß der Nervus phrenicus nicht miterfaßt wird, was in Bonn bei 2 Fällen (65) sowie auch in Denver (186) zur Zwerchfellähmung und postoperativen respiratorischen Störungen führte. Bei der Durchtrennung des Ligamentum hepatoduodenale müssen die zahlreichen darin verlaufenden Lymphbahnen sorgfältig ligiert und durchtrennt werden, um einen postoperativen Ascites zu vermeiden (65). Erhält ein Erwachsener eine Kinderleber, so ist es ratsam, wegen des zu unterschiedlichen Lumens der VCI beim Empfänger die VCI mit einem Stück der Vena hepatica intakt zu lassen und die Leber ohne dieselbe zu entfernen. So kann später die suprahepatische VCI des Transplantats mit der Vena hepatica des Organempfängers anastomosiert und die infrahepatische VCI der Spenderleber ligiert werden (23,97). Im Gegensatz zum Hund (35,46,84,102,144,188,204,228) erfordert die Abklemmung der VCI und Vena portae beim Schwein (106) und Menschen (63,67,85,188) wegen ausreichender Kollateralen, die bei Lebererkrankungen meist stark ausgebildet sind,

keinen Umgehungskreislauf. Die Abklemmung beider Gefäße wird vom Menschen für mindestens 90 Minuten gut toleriert (63,85). Frühere Versuche mit einem Bypass beim Menschen führten einige Male durch Thrombosen mit nachfolgenden Lungenembolien zum Tode, weshalb man davon abkam (188,189).

GEFÄSSANASTOMOSEN

Die 4 Gefäßanastomosen bei der Revaskularisation dauern zwischen ein und anderthalb Stunden (67). Wesentliche Voraussetzungen für intakte Gefäßanastomosen, vor allem im Bereich der Arteria hepatica communis, sind intima-adaptierende Nahttechniken, um eine Thrombosierung und eine dadurch bedingte Infarzierung des Transplantats zu verhüten. Im Gegensatz zur experimentellen Lebertransplantation, bei der auf die Anastomose der suprahepatischen VCI meist die Pfortaderanastomose folgt, um die anhepatische Phase beim Empfänger abzukürzen (32,35,75,106,124), ist die Reihenfolge der Anastomosen beim Menschen wie folgt: 1) suprahepatische VCI, 2) infrahepatische VCI, 3) Vena portae, 4) Arteria hepatica (23,54,65,67,85,118). Bei der Anastomose der infrahepatischen VCI wird ein Teil der Vorderwand zur Entlüftung offengelassen. Dadurch fließt nach Freigabe der Pfortader die kalium-, lactat- und wasserstoffreiche kalte Spülflüssigkeit der Leber ab, die auf Herz und Kreislauf sehr nachteilig wirkt (65). Nach der Anastomose darf die Pfortader weder zu lang noch zu kurz sein, da es sonst zur Abknickung und Thrombosegefahr oder infolge der Spannung zur Einengung des Lumens kommt (65,106). Nach Gütgemann et al. (65) sollen dagegen die anastomosierten Arteriae hepaticae möglichst lang und keinesfalls kürzer als die Pfortader sein, um deren Abknickung zu vermeiden. Die arteriellen Gefäße, die anastomosiert werden, sind jedoch bei den einzelnen Arbeitsgruppen ganz unterschiedlich, wobei nicht allein der Gefäßdurchmesser entscheidend ist. Neben der einfachen terminoterminalen Anastomose der Arteriae hepaticae communes (32, 35,54,65) läßt sich der Truncus coeliacus bzw. die Arteria hepatica communis des Spenders mit der Arteria hepatica com-

munis bzw. dem Truncus coeliacus des Empfängers verbinden (23,188). Eine Lumenerweiterung an der Stelle der Gefäßanastomose bezweckt die Technik von Savan et al. (167) am Schwein, bei der die Verzweigungen der arteriellen Gefäße zur termino-terminalen Anastomosierung der Arteriae hepaticae dienen. Damit konnte die große Zahl der Thrombosen bei Arteria hepatica-Aorta-Anastomosen auf die Hälfte gesenkt werden.

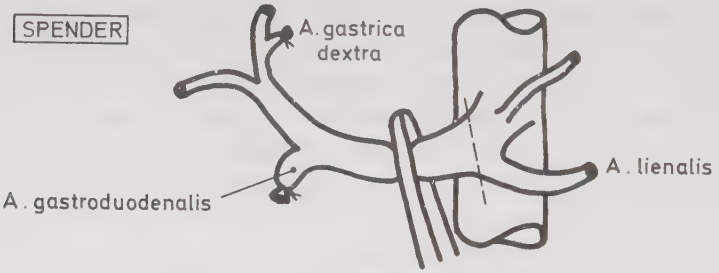


Abbildung 2

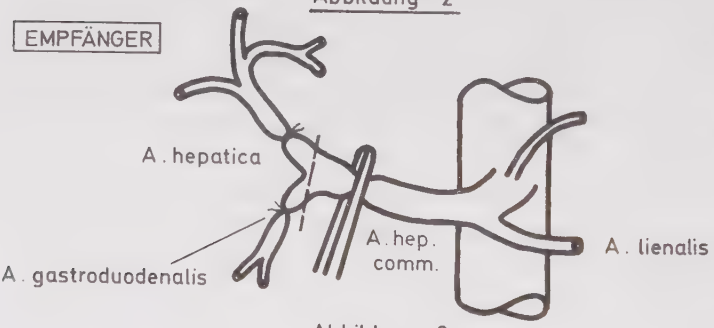


Abbildung 3

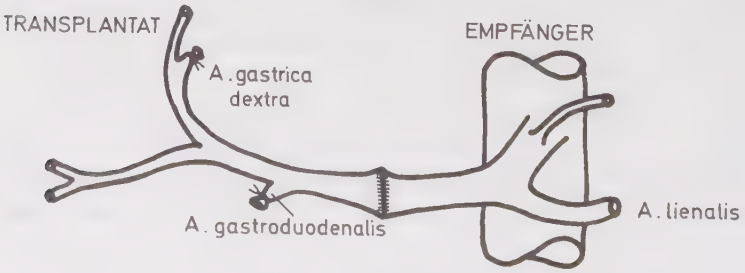


Abbildung 4

neue Technik der termino - terminalen Anastomose

normale termino - terminale Anastomose

Abbildung 5

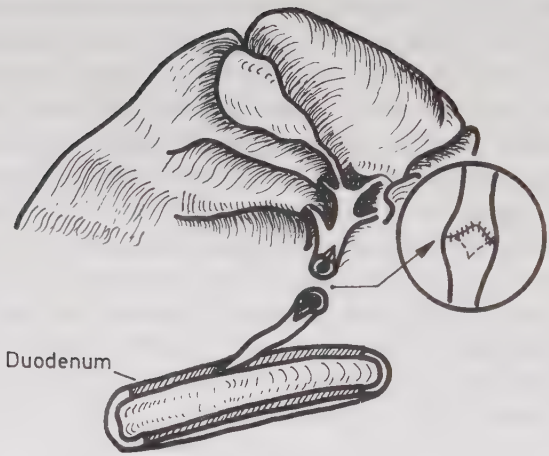
Um eine maximale Blutversorgung zu erreichen (9) sowie insbesondere zur Vermeidung von Thrombosen, die fast ausschließlich die arterielle Anastomose betreffen (173), verwenden einige Arbeitsgruppen erfolgreich die "Carrel-Technik" (9,23,45,133,173). Bei dieser wird ein Zwickel Aorta des Spenders, der, wie bereits erwähnt, am Truncus coeliacus des Transplantats belassen ist, direkt mit der Empfängeraorta anastomosiert. Diese Technik eignet sich besonders für die sehr stark thrombosegefährdeten kleinkalibrigen Gefäße von Kindern. Die Vielzahl vaskulärer Anomalien, unter denen die häufigste eine zusätzliche Arteria hepatica aus der Arteria mesenterica superior darstellt, erfordert nach Penn et al. (151) in fast 40 % aller Lebertransplantationen eine modifizierte Technik. Lilly und Starzl (121) beschreiben eine ganz ungewöhnliche komplexe vaskuläre Mißbildung bei 3 von 29 Kindern mit Gallengangsatresie, die in einer fehlenden VCI, einer präduodenalen Vena portae und einem anormalen Ursprung der Arteria hepatica besteht. Alle 3 starben nach der Transplantation, so daß es wünschenswert ist, diese Kinder durch präoperative Maßnahmen zu identifizieren, da sie äußerst fragwürdige Kandidaten für eine Lebertransplantation sind. Trotz der größeren Thrombosegefahr bei Gefäßmißbildungen (63) lohnt sich der Versuch, eine Lösung zur ausreichenden Blutversorgung der Leber zu finden. Besitzt das Transplantat eine zusätzliche Arteria hepatica aus der Arteria mesenterica superior, so können die Arteria mesenterica superior sowie der Truncus coeliacus

des Spenders, wie bereits beschrieben, an einem langen Segment Aorta belassen werden und dieses Segment Aorta termino-lateral an die Aorta des Empfängers anastomosiert werden (26,54,63,85,188). Eine andere Möglichkeit besteht darin, daß in Verlängerung der regulären Arteria hepatica der Truncus coeliacus mit einem Flecken Aorta direkt mit der Empfängeraorta verbunden wird (Carrel-Technik), während die zusätzliche Arteria hepatica aus der Arteria mesenterica superior mit der Arteria hepatica des Empfängers end-zu-end anastomosiert wird (23,26). Die beiden Arteriae hepaticae des Spenders können aber auch einzeln mit den beiden Ästen der Arteria hepatica propria end-zu-end verbunden werden (63,85,151,188). Schließlich kann man noch die zusätzliche Arteria hepatica in einer End-Seit-Anastomose mit der regulären Arteria hepatica communis des Spenders verbinden und diese wiederum end-zu-end an die Arteria hepatica communis des Empfängers annähen (118). Besitzt der Organempfänger 2 Leberarterien, so läßt sich, falls die eine sehr schwach ausgeprägt ist, diese unterbinden und die stärkere allein mit dem adäquaten arteriellen Gefäß des Spenders anastomosieren (65,66,118). Oder aber man unterbindet beide Empfängerarterien und benutzt die Carrel-Technik (54,151,188). Bei je 2 Leberarterien im Spender und Empfänger liegt die End-zu-End-Anastomose beider Gefäße nahe oder eine Kombination der bereits aufgeführten Techniken (118). In jedem Falle sollte man wegen der Thrombosegefahr nur Gefäße gleichen Durchmessers anastomosieren (151).

GALLENGANGSANASTOMOSE

Ein heute noch viel diskutiertes und ungelöstes Problem ist die Gallendrainage. Von den Patienten, die die Operation überleben, hat etwa ein Drittel Gallenwegsfisteln durch eine Undichtigkeit der Anastomose oder Obstruktion der Gallenwege infolge Eindickung der Galle oder Steine (76). Ein Großteil der meist fatalen septischen Komplikationen nach der Transplantation dürfte mit einer Cholangitis zusammenhängen,

die durch eine unbefriedigende Gallendrainage entsteht (202). In Williams et al. (226) Serie sind Komplikationen der Gallendrainage die häufigste Todesursache. Keine der bisher erprobten Techniken löst dieses Problem zufriedenstellend, so daß sich verschiedene Ansichten über die beste Methode herausgebildet haben. Die physiologischste Anastomose ist die Choledochodochostomie mit Cholecystektomie, die allerdings bei Kindern generell wegen des sehr engen Lumens und speziell bei der Gallengangsatresie kaum oder gar nicht durchführbar ist. Bei dieser Gallengangsanastomose besteht die Möglichkeit, daß es zu einer ischämisch bedingten Teilnekrose des Ductus choledochus mit nachfolgender Striktur oder galliger Peritonitis kommt (25,65,113,188). Normalerweise wird der epicholedochale Plexus von der Arteria gastroduodenalis und der Arteria hepatica dextra versorgt. Bei einer Variation dieser Blutversorgung führt die zwangsläufige Durchtrennung der Arteria gastroduodenalis im Empfänger dann zur Ausschaltung des Plexus und damit zur Nekrose des Ductus choledochus. Die häufigste Komplikation dieser Anastomose stellt jedoch die Gallefistel dar (194). Im Hinblick auf das Auftreten einer Anastomosendehiszenz (75,188) oder Stenose (80,103) empfehlen Calne und Williams et al. entweder eine transhepatische Drainage nach Smith und Sherlock (25), eine Drainage, die ins Duodenum führt und über eine Gastrotomieinzision nach außen (226), oder eine einfache T-Drainage zur Überbrückung der Nahtstelle, deren langer Schenkel aus dem Ductus choledochus des Empfängers herausführt (25). Eine solche T-Drainage müßte mindestens 6 Monate belassen werden. Sie vermag jedoch Anastomosendehiszenzen nicht völlig zu vermeiden (23) und kann außerdem als Eintrittspforte für Infektionen wirken (226,227). Schalm et al. (172) gelang es, durch eine Choledochodochostomie mit lumenerweiternder Plastik, ohne Drainage beim Hund gute Erfolge zu erzielen (s. Abb.). Diese Technik trug unter anderem zu einer verminderten Infektionshäufigkeit mit gramnegativen Erregern bei. Die Entfernung der Gallenblase verhindert das Anlegen einer sekundä-



Choledochodochostomie mit lumenerweiternder Plastik ohne Drainage

Abbildung 6

ren Cholecystoduodenostomie im Falle einer Komplikation. Stattdessen ist eine Choledochojejunostomie dann durchführbar oder eine Choledochoduodenostomie, die sowohl als primäre als auch sekundäre Anastomosen bereits erprobt wurden (54,132,145,196). Sie sollen seltener zur Gallengangsobstruktion führen (132,206), aber Lecks an der Nahtstelle sind häufig. Primär angelegt bieten sie dann keine Ausweichmöglichkeit mehr auf eine andere Verbindung der Gallenwege mit dem Intestinaltrakt. Auch ein Verschluß durch Cytomegalievirenbefall ist mit dieser Technik nicht vermeidbar. Aus diesen Gründen führte man in vielen Fällen eine Cholecystoduodenostomie durch, die keine Drainage erfordert und bei der im Falle von Komplikationen eine der bereits erwähnten Anastomosen sekundär anzulegen ist (19,63). Bei Kleinkindern dürfte sich die Cholecystoduodenostomie aus anatomischen Gegebenheiten als einzig brauchbarer Weg erweisen (67). Sowohl in Denver (151) als auch in Bonn (65) beobachtete man Fälle, bei denen der Ductus cysticus ein

Stück vor der Vereinigung mit dem Ductus hepaticus parallel oder hinter demselben verlief. Wird dies nicht rechtzeitig erkannt, so faßt man versehentlich beide Gänge in einer Ligatur, was durch Obstruktion tödlich enden kann. Deshalb ist eine duodenumnahe Ligatur des Ductus choledochus beim Spender und die Prüfung der Durchgängigkeit der Anastomose im Empfänger nötig (65). Fisteln sind bei dieser Art der Anastomose ungewöhnlich, aber in 25 % der Fälle beobachteten Starzl et al. (194) Verschlüsse, meist im engen Ductus cysticus oder an der Verbindungsstelle von Ductus cysticus und hepaticus communis. Der Wegfall des Sphincter Oddi begünstigt die Aszension von Keimen aus dem Darm, was eine Cholangitis und schließlich einen Leberabszeß zur Folge hat, der in Denver früher die häufigste Todesursache nach Lebertransplantationen war (65). Die Rolle, die insbesondere bei dieser Komplikation eine ischämische Schädigung der Anastomose, bakterielle, vor allem Escherichia-coli-Infektionen (95), virale und hier besonders Cytomegalie-Infektionen (132,206), Abstoßungsreaktionen oder aber eine Änderung der Gallesekretion, wie sie Bell am Hund nachweisen konnte (226), spielen, ist bisher unklar. Bei der Gallendrainage folgt man in Denver 5 Grundsätzen, die auf eine optimale Lösung des Problems abzielen (194). Drainagen sollen demnach vermieden werden; vom extrahepatischen Gewebe der ableitenden Gallenwege soll möglichst viel erhalten bleiben. Eine optimale Differentialdiagnose zwischen Abstoßung und Gallengangsobstruktion, die auch eine präoperative Cholangiographie umfaßt, ist anzustreben sowie eine frühe Reoperation bei Verdacht auf einen Verschluß. Ferner soll die Leber in relativ bakterienfreier Relation zum Hauptstrom des Gastrointestinaltrakts implantiert werden. Am ehesten entspricht die Roux-Y-Cholecystojejunostomie diesen Anforderungen, die heute in Denver die Methode der Wahl darstellt (194,196). Im Falle einer Obstruktion des Ductus cysticus, die auch mit dieser Technik nicht auszuschließen ist (196), ist eine sekundäre Roux-Y-Choledochojejunostomie nach Cholecystektomie durchführbar. Die

Anlage der primären Anastomose kann am Ende einer langen, mühsamen Operation ein äußerst schwieriges und langwieriges Unternehmen sein, das teilweise 3 - 6 zusätzliche Operationsstunden erfordert (194). In einem solchen Fall, besonders wenn der Patient bereits literweise Blut transfundiert bekam, ist es dann aber nach Starzls Meinung besser, eine einfache Cholecystoduodenostomie anzulegen, die sich später in eine bessere Anastomose umwandeln läßt. Falls die Gallenblase beim Spender fehlt oder beschädigt ist, steht die Choledochodochostomie mit T-Drainage (196) oder die Roux-Y-Choledochojejunostomie zur Wahl (194). McArthur und Longmire (134) konnten bei letzterer ein gehäuftes Auftreten peptischer Ulcera beobachten. Weitere Erfahrungen sind jedoch nötig, um dies zu bestätigen und eventuelle Gegenmaßnahmen zu ergreifen. Calne's (25) Methode der Wahl ist heute die Cholecystdochostomie, die zwar auch nicht frei von Komplikationen ist (27,31,226,227), aber die Erhaltung des Sphincter Oddi ermöglicht, und dadurch ein geringeres Infektionsrisiko birgt. Die Umwandlung in eine andere Anastomose bei Komplikationen ist auch hier gegeben. Seine am längsten überlebende Patientin lebte mehr als 5 Jahre mit dieser Anastomose. Eine andere Arbeitsgruppe führte diese Art der Gallendrainage bei Schweinen wegen starker Diskrepanz der Lebergröße von Spender und Empfänger aus (9), was eventuell bei der Transplantation einer Kinderleber in einen erwachsenen Empfänger von Nutzen sein könnte. Vielleicht gelingt es im Laufe der Zeit durch die Erfahrungen verschiedener Forscherteams mit unterschiedlichen Methoden, zu einer befriedigenden Lösung zu kommen und so die hohe Mortalitätsziffer zu senken.

Nach Fertigstellung aller Anastomosen ist es wichtig, das Transplantat mittels seiner Aufhängebänder fest am Zwerchfell zu fixieren, da es sonst durch Rotation des rechten Leberlappens zur teilweisen Abknickung der Arteria hepatica dextra mit nachfolgender Thrombose und partieller Gangrän des rechten Leberlappens kommen kann, was Starzl et al. (189) bei 5 Kindern beobachteten.

INTRAOPERATIVE ÜBERWACHUNG

Die Überwachung zahlreicher physiologisch-biochemischer Parameter und deren sofortige Kontrolle trägt wesentlich zum Erfolg der Lebertransplantation bei. Durch die Abklemmung der Pfortader und VCJ in der anhepatischen Phase kommt es zu einem Abfall des Blutdrucks, der durch die großen Blutverluste von gelegentlich über 18 l (48) noch verstärkt wird. Messungen des Blutdrucks, des zentralen Venendrucks sowie der Urinausscheidung sind daher obligat und entscheiden über die Menge des zu transfundierenden Bluts und frischen gefrorenen Plasmas. Es bedarf massiver Bluttransfusionen, um einen ausreichenden kranialen Systemkreislauf aufrechtzuerhalten, da sonst eine tödliche Encephalomalazie infolge cerebraler Anoxämie eintreten kann, wie dies bei der 5. Humanlebertransplantation in Bonn möglicherweise der Fall war (67). Zahlreiche Arbeitsgruppen verwenden Citratblut (48,54,175), das die ohnehin in der anhepatischen Phase bestehende metabolische Azidose (48,223) durch einen pH von 6,8 noch verstärkt. Citrat und Kalium wirken kommend auf Herz und Kreislauf, so daß unbedingt 10 %ige Calciumchlorid-Lösung verabfolgt werden sollte sowie Natriumbikarbonat nach Messung des pH-Werts, nicht aber Tham, das den durch Konservenblut erhöhten Kaliumspiegel (175) weiter hebt und bei Neonaten Leberschäden hervorrufen kann (48). Lie (106) empfiehlt statt Citratblut Heparinblut. Neben der Bestimmung und Korrektur des Kaliumspiegels ist auch die Aufrechterhaltung des Glukosespiegels im Blut von Bedeutung (63,66,85,223) sowie die Kontrolle und Korrektur der Gerinnungsfaktoren. Die Gabe von Vasopressin soll die portale Stauung vermindern und die Durchblutung der vitalen Organe fördern (9). Fortlaufende Kontrolle des EKG, Aufzeichnung der Körperkerntemperatur sowie Blutgasanalysen sind selbstverständlich. Besondere Vorsicht ist nach der Revaskularisation geboten, wo das kalte Transplantat Wasserstoffionen und Kalium in den Kreislauf freisetzt, wenn nicht der erste Teil des Effluats verworfen wird. Dieser möglichen Azidose und Hyperkaliämie folgt durch die Extrak-

tion der Stoffe durch eine gesunde Leber eine Hypoglykämie, eine Hypokaliämie und metabolische Alkalose (2,48,175), die die Lungenbeatmung beeinflussen kann. Diesen Gefahren ist durch eine sofortige Korrektur zu begegnen. Der zu diesem Zeitpunkt von Lorenz et al. (124) beschriebenen massiven Histaminfreisetzung ist möglicherweise durch Antihistaminika oder besser Glucocorticoide zu Beginn der Operation vorzubeugen.

POSTOPERATIVE MASSNAHMEN

Über die Gabe von Antikoagulantien und Fibrinolyseinhibitoren intra- und postoperativ (49) gehen die Meinungen sehr auseinander (66,188,223), da der Tod von 6 in Denver behandelten Patienten an cerebrovaskulärer Schädigung möglicherweise zum Teil durch eine Thrombocytopenie oder Hypokoagulabilität des Bluts mitverursacht wurde (196). Choleretische Substanzen werden sowohl in Denver als auch Cambridge regelmäßig nach der Transplantation wegen der postoperativen Änderung der Gallesekretion und der Gefahr der intrahepatischen Cholestase verabreicht (150). Im übrigen gelten für die postoperative Phase die Grundsätze der Intensivtherapie. Eine strenge Isolation des Patienten ist in der ersten Zeit wichtig, flache Lagerung (66), die Gabe von Humanalbumin, meist Diuretika, Vitamin K in den ersten Tagen, Elektrolytinfusionen, falls nötig, sowie eine gezielte immunosuppressive Therapie. Teilweise wird eine Neutralisation des Magensafts unter Aziditätsbestimmung für sinnvoll erachtet (66). Tägliche Untersuchungen auf Infektionen wie Abstriche von Haut, Nase, Rachen, Blut-, Harn- und Faeceskulturen sowie spezifische Tests, insbesondere auf Cytomegalieviren sind wichtig (31). Verschiedene Ansichten bestehen über die Gabe von Antibiotika. Während in Denver in den ersten postoperativen Wochen prophylaktisch eine Antibiotika-Dreierkombination mit breitem Spektrum gegeben wird, die nach den bakteriologischen Befunden abgeändert wird (63), ziehen Schalm et al. (172) bei Hunden eine 2-Tagestherapie mit Ampicillin/Gentamycin zum Beispiel vor. In

Cambridge beobachtete man nach der anfänglichen Prophylaxe mit Breitbandantibiotika häufig Superinfektionen mit resistenten Keimen und Pilzen (138). Deshalb gibt man neuerdings diese Medikamente nicht mehr prophylaktisch (223), sondern hält eine sparsame Anwendung von Antibiotika mit engem Spektrum für besser, die auf die Ergebnisse bakteriologischer Keimbestimmungen und Resistenztestung abgestimmt ist. Zur Funktionsprüfung des Transplantats sind wiederholte Bestimmungen leberspezifischer Laborparameter unerläßlich. Leberfunktionsteste (54), Szintigraphie sowie Leberbiopsie (31) können in dieser Hinsicht wertvoll sein. Beim Auftreten einer Gelbsucht empfehlen Starzl et al. (196) stets von der transhepatischen Cholangiographie sowie der percutanen Nadelbiopsie Gebrauch zu machen, um bei mechanischen Verschlüssen eine sofortige Reintervention vornehmen zu können.

DIE HETEROTOPE TRANSPLANTATION

Die Implantation einer zusätzlichen Leber kann sowohl temporär, zum Beispiel bei akuter reversibler, das heißt inkompletter Leberzellinsuffizienz oder in Erwartung einer Humanleber zur orthotopen Transplantation erfolgen als auch permanent. Letzteres wird vor allem bei kompletter irreversibler Leberzellnekrose aber auch bei allen chronischen, mit dem Leben nicht vereinbaren Lebererkrankungen versucht. Die meisten Fälle beim Menschen waren bisher auxiliäre Transplantationen, die sowohl mechanisch als auch physiologisch weniger problematisch sind.

ORT DER IMPLANTATION

Grundsätzlich gibt es bei dieser Form des Leberersatzes 2 Hauptschwierigkeiten. Die eine besteht darin, für ein Organ dieser Größe ausreichend Raum im Abdomen zu finden. Selbst bei der temporären Transplantation ist die intraabdominelle Lage vorzuziehen, da die Technik der "Explantation", bei der die Leber, an die Fermoralgefäße anastomosiert, in ei-

ner Plastikumhüllung über der Leistenbeuge des Patienten aufgehängt wird (17,59,130), eine heikle und unsichere Montage darstellt, bei der die Asepsis nicht aufrechtzuerhalten ist (155). Liegt beim Empfänger ein ausgeprägter, bereits längere Zeit bestehender Aszites vor, so ist die Bauchwand genügend gedehnt, um eine Zweitleber zu bedecken, ohne daß es zur Kompression anderer Organe kommt. Fortner et al. (56) versuchten in einem Fall erfolgreich eine künstliche Überbrückung der Bauchwandlücke. In einem weiteren Fall legten sie wie auch Kenney (121) Wochen vor der Transplantation beim Empfänger ein Pneumoperitoneum an, das bis zur Operation für genügend Platz sorgte. Andere Autoren führen eine Splenektomie durch, um die Leber anstelle der Milz im linken oberen Quadranten des Abdomens zu implantieren (16,78,189). Neben der inadäquaten Blutzufuhr, die später noch erläutert wird, und der Notwendigkeit einer portalen Hypertension, führt diese Lage insbesondere bei permanenter Implantation, falls die Milz sehr klein ist, durch Platzmangel zur Abknickung von Gefäßen und damit zur Thrombose (189). Vor allem aber besteht die Gefahr, daß es durch die Manipulation direkt unter dem Zwerchfell zu akuten respiratorischen Störungen kommt (78). Die Implantation in die fossa iliaca hat den Vorteil der extraperitonealen Lage des Transplantats, wodurch die Gefahr der Peritonitis geringer ist (155). Wegen der Gefäßanastomosen eignet sich diese Region jedoch nur für die auxiliäre Transplantation. Daß die intrathorakale Lage des Transplantats (98) nur theoretische und tierexperimentelle Bedeutung hat, klinisch aber viel zu schwierig und riskant ist, versteht sich von selbst. Für die permanente Implantation einer zweiten Leber scheint die rechte paravertebrale Region wegen der Nachbarschaft zur Pfortader und dem geringeren Druck in der VCJ des Empfängers am geeignetsten (78,88,123,156,189). In jedem Falle sollte das Transplantat wesentlich kleiner als die Leber des Empfängers sein. 40 % der Lebermasse reichen bei Hunden aus, um das Leben monatelang zu erhalten (127,128). Ein Lappentransplantat bietet jedoch tech-

nisch große Schwierigkeiten, so daß ein sehr kleines ganzes Transplantat vorzuziehen ist (16). Bei der Verwendung von Neugeborenenlebern ist allerdings Vorsicht geboten, da sie infolge ihrer Unreife nicht so gut zu funktionieren scheinen wie Lebern älterer Kinder (50,189).

THEORIE DER FUNKTIONELLEN KOMPETITION

Ein weiteres Problem ist die tierexperimentell zu beobachtende Transplantatatrophie bei permanenter heterotoper Lebertransplantation. Bereits 1966 stellten van der Heyde et al. und Schalm (74,168) die Theorie der funktionellen Kompetition der beiden Lebern auf. Das Konzept entspringt Experimenten an Kaninchen. Die Ligatur des Gallengangs und/oder der Vena portae sowie der Verschluß der Venae hepaticae führten immer zum gleichen Resultat: Der Teil der Leber, der im Vergleich zum anderen Teil eine funktionelle Behinderung aufwies, atrophierte, während der andere Teil unter günstigeren Bedingungen eine kompensatorische Hypertrophie aufwies, so daß die gesamte Lebermasse stets konstant blieb. Um also die Transplantatatrophie auszuschließen, muß die auxiliäre Leber günstigeren Verhältnissen ausgesetzt sein als die wirtseigene Leber (109). Das Transplantat ist dabei von vornherein im Nachteil, da es durch die Ischämie geschädigt wird, immunologischen Attacken des Empfängers ausgesetzt ist und außerdem eine nicht physiologische Position einnimmt, bei der vor allem der Blutzu- und -abfluß nicht adäquat sind (161). Um diese funktionellen Nachteile zu kompensieren bzw. zu übertreffen, ist tierexperimentell eine ausreichende Schädigung der Wirtsleber zur Vermeidung der Transplantatatrophie von großer Bedeutung (12,15,83,87,88,128,156,161,181,221). Klinisch ist diese Bedingung bereits erfüllt. Es scheint sich aber bei der Transplantatatrophie um die Interaktion zahlreicher Einzelfaktoren zu handeln, die zusammen- oder einander entgegenwirkend schließlich zum Vor- oder Nachteil der auxiliären Leber führen (12,189). Die nachteilige Rolle der Abstoßung für das Transplantat konnte in verschiedenen Versuchen be-

wiesen werden (12,13,69,189,216). Unter der Voraussetzung, daß die Wirtsleber ausreichend geschädigt ist und das Transplantat eine doppelte physiologische Revaskularisation erhält, scheint jedoch die Abstoßung keine Atrophie zu bewirken (156). Ob der fehlende intermittierende äußere Druck auf das Transplantat, hervorgerufen durch die Zwerchfelltätigkeit, eine Rolle spielt (98,141), ist unklar. Die Bedeutung eines niedrigen, pulsierenden Drucks in der suprahepatischen VCI des Transplantats wird von vielen Arbeitsgruppen betont (19,83,98,109,127,141,161), da der Druck in der abdominellen VCI, die der Anastomose mit dem venösen Abfluß des Transplantats dient, höher ist als nahe am Zwerchfell und die Leber auf einen erhöhten Abflußdruck sehr empfindlich reagiert. Möglicherweise ist das eine Teilursache früher postoperativer Thrombosen in der auxiliären Leber (83). Sie empfehlen daher, das Transplantat möglichst herznahe mit einem sehr kurzen Vena-Cava-Stück zu anastomosieren. Neben der Interaktion dieser Faktoren war die Bedeutung der Blutzufuhr zur Leber vor allem für die Atrophie des Transplantats lange Zeit sehr umstritten. Eine kurzzeitige Funktion des heterotopen Leberallotransplantats ohne Zufluß über die Arteria hepatica, dafür aber mit einer Arterialisation der Vena portae, konnte von Mito demonstriert werden (161). Doch begünstigt der Verlust der arteriellen Durchblutung der Leber, wie die Erfahrung gezeigt hat, die Entstehung von Leberabszessen (161), so daß die Anastomose der Arteria hepatica an ein arterielles Gefäß für alle Arbeitsgruppen selbstverständlich und technisch einfach zu bewerkstelligen ist. Die Notwendigkeit der Pfortaderanastomose überhaupt, sowie insbesondere die Frage nach dem Ursprung und der Menge des venösen Bluts, das über sie die Leber erreicht, waren dagegen heftig diskutierte Streitfragen. Bereits 1920 wurde von Rous und Larimore die Möglichkeit in Betracht gezogen, daß das Pfortaderblut hepatotrophe Substanzen enthält und ihre Umgehung der Leber durch einen portocavalen Shunt für die schlechten Ergebnisse bei Hunden mit Eck-Fisteln verantwortlich sein könnten. Beob-

achtungen von Mann 1944 sprachen jedoch nicht für diese Hypothese, und die Arbeit von Child 1953, der keine Atrophie der Leber nach portocavaler Transposition beobachtete, wurde als endgültiger Beweis gegen diese Annahme gewertet. Studien von Fisher und anderen Autoren führten zu der Meinung, daß die Qualität des Blutzuflusses zur Leber durch die Vena portae nicht die entscheidende Rolle für eine gute Leberstruktur, -funktion oder Regenerationsfähigkeit des Organs spiele (192). Stattdessen nahm man an, daß die Quantität der gesamten Blutzufuhr entscheidend sei, was auch Wexler et al. (221,222) betonten. Beobachtungen, daß die portocavale Transposition zu einer beträchtlichen Abnahme des Glykogengehalts der Leber führt und diese Technik bei dem heterotop lokalisierten Transplantat eine deutliche Atrophie desselben zur Folge hat, ließen vermuten, daß das Organ, das zuerst venöses Blut aus dem Splanchnikusgebiet erhält, diesem einen großen Teil einer unbekannten Substanz entzieht, während das andere Organ wegen seiner im Wettstreit um diese benachteiligten Situation atrophiert. Marchioro et al. (129) unterstützten diese Hypothese, indem sie bewiesen, daß die Transplantatatrophie zu verhindern war, wenn man das venöse Blut aus dem Splanchnikusgebiet der Wirtsleber entzog und stattdessen durch das Transplantat leitete. In diesem Falle atrophierte die Wirtsleber. Beaudoin et al. (12) konnten ebenfalls keine Atrophie beobachten, wenn sie die Pfortader des Transplantats end-zu-end mit der Pfortader des Empfängers verbanden. Dieselbe Beobachtung machten Pouyet et al. (156) am Schwein. Lee et al. (99) anastomosierten die Pfortader des Transplantats terminolateral mit der Vena mesenterica superior im Wirtsorganismus und kamen zu dem gleichen Ergebnis. Thomford et al. (209) konnten die bei Welchs auxiliären Transplantaten auftretende Atrophie in Empfängern unter Immunosuppression verhindern, wenn die Empfängerleber innerhalb einiger Tage nach der Transplantation entfernt wurde. Tretbar et al. (213) und Halgrimson et al. (69) erzielten eine geringergradige Atrophie, wenn die Wirtsleber kein Pfortader-

blut erhielt, selbst wenn dieses nicht direkt durchs Transplantat geleitet wurde. Price et al. (158), Lee et al. (100) und Chandler et al. (33) demonstrierten in Versuchen mit partiellen Leberautotransplantaten beim Hund oder Isotransplantaten bei der Ratte, daß in dem Teil der Leber, der Blut vom Splanchnikusgebiet erhielt, eine Hypertrophie zu beobachten war, während der andere Teil atrophierte. Hierbei waren immunologische Einflüsse ausgeschaltet und der Nachteil stark unterschiedlicher quantitativer Blutversorgung zweier Lebern ebenfalls weitgehend beseitigt. Es zeigte sich, daß der hepatotrophe Effekt des Bluts vom Splanchnikusgebiet sowohl eine Hypertrophie als auch eine Hyperplasie zur Folge hat (33,100,192), wobei diese Vorgänge stets gemeinsam auftreten. Auf der Suche nach dem Ursprung der hepatotrophen Substanzen konnten Marchioro et al. (129), Ranson et al. (161) und Starzl et al. (192) feststellen, daß stets die Leber bzw. der Leberteil die beste Funktion und Regenerationsfähigkeit aufwies, der über die Vena portae venöses Blut gastrisch-pankreatisch-lienalen Ursprungs erhielt, was etwa 40 % - 50 % des gesamten Pfortaderbluts ausmacht (161). Das andere Organ bzw. der andere Organteil mit mengenmäßig mehr Blut, das heißt 50 % - 60 % des gesamten Pfortaderstroms, jedoch intestinalen Ursprungs, zeigte diese Vorteile nicht. Starzl et al. (192) gelang es schließlich 1973, Art und Ursprung dieser Substanzen herauszufinden. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß es sich dabei um Hormone des Pankreas handelt, besonders Insulin und Glukagon. Das Verhältnis Insulin/Glukagon und die Wechselbeziehung dieser beiden Hormone mit anderen, wie zum Beispiel Epinephrin, in der Regulation der Homöostase der Leber ist ein wichtiger Faktor in der Leberphysiologie und hat praktische Bedeutung für die Vermeidung der Transplantatatrophie bei der heterotopen Transplantation.

Für die temporäre Transplantation von einigen Stunden oder Tagen zur Überbrückung eines akuten reversiblen Leberversagens spielt die Gefahr der Transplantatatrophie wohl

keine nennenswerte Rolle. Bis dieser Vorgang wirksam wird, ist das Transplantat meist bereits überflüssig und kann wieder entfernt werden. Eine Durchströmung der auxiliären Leber mit Pfortaderblut ist damit unnötig, ja gar nicht wünschenswert, da die geschädigte Leber des Empfängers ihre große Regenerationskraft nur beibehält, wenn ihr die Pfortader als venöser Zufluß erhalten bleibt. Einige Arbeitsgruppen halten für den kurzfristigen Leberersatz eine arterielle Blutzufuhr mit Ligatur der Vena portae des Transplantats für ausreichend (17,59,87,123,130,155), da solche Transplantate im Versuch bei Schweinen und Hunden bis zu einigen Wochen funktionsfähig waren (87,123,155). Ob die Mißerfolge durch eine zusätzliche Versorgung mit Systemblut hätten vermieden werden können, ist fraglich. Eine partielle Portalisation wäre zwar physiologischer (155), bei portaler Hypertension der Wirtsleber flösse jedoch fast alles Pfortaderblut ins Transplantat, so daß diese Anastomose nicht generell empfehlenswert scheint. Ebenso verhält es sich mit einer End-Seit-Anastomose der Pfortader des Transplantats an die Vena mesenterica superior des Wirts. Je nach der Lage der auxiliären Leber genügt ein venöses Gefäß mit ausreichendem Druck zur Anastomose, um den Blutfluß in der Leber nicht umzukehren. Wexler et al. (221,222) und Maki et al. (128) halten die Vena renalis des Empfängers zur End-End-Anastomose mit der Pfortader für günstig und konnten damit gute Ergebnisse erzielen.

TEMPORÄRE XENOTRANSPLANTATION

Bei der Rarität der Spenderlebern ist im Falle eines nur kurzfristigen Leberersatzes von wenigen Stunden eine Xenotransplantation zu erwägen. Am geeignetsten wäre hierfür die Schimpansenleber. Ihr Preis und die Schwierigkeiten der Handhabung dieser Tiere schließen ihre praktische Verwendung jedoch aus (155). Stattdessen benutzt man vor allem Pavianlebern (130,155), die blutgruppenkompatibel, TBC-negativ und einige Zeit unter Quarantäne gehalten sind (17). Schweinelebern wurden bisher auch schon verwendet (59). Da

die Gefahr der hyperakuten Abstoßung sehr groß ist und ohne Besserung des Krankheitszustandes innerhalb eines Tages zum Tode führen kann (155), bleibt nach Galmarini et al. (58) die heterologe Perfusion heute noch auf ein Maximum von 10 Stunden begrenzt. Innerhalb dieser Zeitspanne sollte also in Kombination mit anderen Methoden die lebensbedrohende Krise überwunden sein, um eine Entfernung des Transplantats rechtzeitig durchzuführen. Für einen mehrtägigen auxiliären Leberersatz empfiehlt sich auf jeden Fall eine Humanleber. Lilly et al. (123) betonen die Wichtigkeit, das Transplantat, sobald es die Wirtsleber anhand von Isotopenstudien gestattet oder aber schon im Falle nicht mehr kontrollierbarer Abstoßung, rechtzeitig zu entnehmen, da Kuster und Woods (87) den Tod einiger Versuchstiere einer zu späten Hepatektomie des heterotopen abgestoßenen Allotransplantats zuschreiben.

ROLLE DER FUNKTIONELLEN KOMPETITION BEIM MENSCHEN

Bei der permanenten heterotopen Humanlebertransplantation ist man sich über die Rolle der Transplantatatrophie durch die funktionelle Kompetition und damit auch der Blutzufuhr noch nicht ganz klar. Starzl et al. (189) konnten in 3 Fällen, in denen das Transplantat 22, 25 und 34 Tage bis zum Tod des Patienten heterotop implantiert war, keinen Hinweis auf eine Atrophie erhalten, obwohl die Pfortader kein Blut aus dem Splanchnikusgebiet zur Leber führte. Calne (23) anastomosierte ebenfalls in 2 Fällen die Pfortader des Spenders mit der Vena lienalis des Empfängers und konnte zumindest makroskopisch nach dem Tod des einen Patienten am Pneumonie 3 Wochen postoperativ keine Veränderungen feststellen. Die besten klinischen Resultate erzielten Fortner et al. (56) in 3 Fällen, wobei sie stets eine terminolaterale Anastomose der beiden Venae mesentericae superiores mit oder ohne proximale Ligatur durchführten, so daß das Splanchnikusblut in 2 Fällen beide Lebern erreichte, in einem Fall nur das Transplantat. Eine Atrophie der Spenderleber trat nicht auf (52). Einer dieser Patienten lebt

nun schon 3 Jahre, 8 Monate mit einer heterotopen Zweitleber (135). Ob daher eine direkte End-End-Anastomose der beiden Venae portae notwendig ist, um eine optimale Funktion und Regenerationskraft des Transplantats zu gewährleisten, bleibt weiterhin eine offene Frage. Wenn die Wirtsleber selbst keine Regenerationschancen mehr hat, zum Beispiel bei der Cirrhose, der Gallengangsatresie oder bei Carcinomen mit Palliativeingriff, kann eine solche Anastomose zugunsten des Transplantats gerechtfertigt sein, allerdings mit dem Risiko der völligen Atrophie der Empfängerleber und im Falle irgendwelcher Transplantatkomplikationen eines frühzeitigen Todes. Eine End-Seit-Anastomose der Venae portae hat bei ausgeprägter portaler Hypertension durch die Wirtsleber dieselben Konsequenzen, da fast der gesamte Blutstrom dann dem Transplantat zugute kommt.

Der venöse Abfluß der Spenderleber wird von den meisten Arbeitsgruppen je nach der Lage des Organs durch eine End-Seit-Anastomose der supra- oder infrahepatischen VCI des Tranplantats mit der infrahepatischen VCI des Empfängers gelöst, während das andere Stück der VCI ligiert wird. Eine End-Seit-Anastomose mit der Vena renalis (1,16,78) birgt die Gefahr der Stauungsniere in sich. Die technisch aufwendige Durchtrennung der VCI des Empfängers und die Anlage zweier termino-terminaler Anastomosen mit der supra- und infrahepatischen VCI der Spenderleber (13) erscheint mir unnötig. Für die Gallendrainage gilt dasselbe wie für die orthotope Transplantation.

ZUSAMMENFASSUNG

Alle diese Überlegungen zeigen, daß die permanente heterotope Transplantation nicht weniger Probleme offenläßt als die orthotope und zudem viel schlechtere Ergebnisse aufweist als diese, so daß der orthotopen Transplantation im allgemeinen wohl mit Recht der Vorzug gegeben wird.

IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPIE BEI DER LEBERTRANSPLANTATION

Während die ersten Nierentransplantationen am Menschen ohne Immunosuppressiva erfolgten, da diese damals noch nicht zur Verfügung standen, können Erfahrungen über die Empfindlichkeit der Humanleber gegenüber Abstoßungsreaktionen des Empfängers nicht auf die gleiche Weise gesammelt werden, sondern müssen sich auf tierexperimentelle Untersuchungen stützen, wie sie vor allem an Affen, Hunden und Schweinen vorgenommen werden.

SONDERSTELLUNG DER LEBER IM VERGLEICH MIT ANDEREN ORGANEN

In allen bisher untersuchten Spezies, einschließlich des Menschen, wurden Leberallotransplantate weniger aggressiv abgestoßen als Allotransplantate der Haut, Niere oder des Herzens (25). Die verschiedenen Tierarten weisen dabei aber erhebliche Unterschiede im Verhalten auf. Hunde lassen ohne immunosuppressive Therapie bereits ab dem 4. postoperativen Tag (189,97), nach anderen Angaben zwischen dem 7. und 14. Tag nach der Transplantation (117,133), Zeichen der rapiden Abstoßung erkennen und sterben meist vor dem 10. Tag. Der am längsten unbehandelt lebende Hund starb nach 31 Tagen (189). Ganz anders verhalten sich unbehandelte Schweine, wie es Garnier als erster und später auch Peacock und Terblanche sowie Calne (28) und Starzl et al. nachweisen konnten (189). Die Sonderstellung der Schweineleber, verglichen mit der Leber von Hunden, Ratten oder Rhesusaffen, betonen auch Mazzoni et al. (133) bei ihren Versuchen. Auffallend war immer die völlig fehlende oder aber sehr milde und indolente Art der Abstoßung, die oft spontan abklang, zwischen nicht verwandten Schweinen mit völligem mismatch und ohne jegliche Immunosuppressiva, während andere Transplantate erwartungsgemäß sehr früh und heftig abgestoßen wurden (24,75,189). Bei Mazzonis et al. Versuchen überlebten 5 Schweine länger als 1 Jahr (133). Terblanche berichtet von einem Schwein, das länger als 2 Jahre überlebte (189), während Calne et al. sogar 11 Schweine in ihrer Se-

rie hatten, die nach 15 Monaten bis 4 1/2 Jahren noch immer am Leben waren (24). Entsprechende Ergebnisse lieferten Calnes et al. (30) Versuche an Rhesusaffen, wobei 1 Tier ohne Immunosuppressiva 7 Monate überlebte und nur geringe Anzeichen der Abstoßung in der Autopsie aufwies. In diesem Zusammenhang ist auch die Beobachtung interessant, daß Starzl und Böhmig (188) bei Hunden die immunosuppressive Behandlung 4 Monate nach der Transplantation absetzten, wonach eine erstaunliche Zahl weiterlebte, 1 Hund sogar mehr als 7 Jahre. Als Erklärung für die Besonderheit des Lebertransplantats gibt es bisher nur Hypothesen. Die Leber könnte einerseits weniger antigen wirken als andere Organe. Umgekehrt könnte die große Masse der Leber zu einer Überladung mit Antigenen führen. Schließlich wäre es denkbar, daß die große Regenerationskraft der Leber die Zellzerstörung durch die Abstoßung kompensieren könnte (113,189). Calne et al. (28,60) sind der Ansicht, daß die Leber selbst einen immunosuppressiven Effekt haben könnte, da sie experimentell ebenso wie später Mazzoni et al. (133) feststellten, daß Nierentransplantate, die allein implantiert wie gewöhnlich abgestoßen wurden, in Kombination mit Lebertransplantaten desselben Spenders monatelang funktionierten. Hat man dagegen die Niere einige Zeit vor der Leber transplantiert, so wurden gewöhnlich beide Organe abgestoßen. In einem späteren Versuch gelang es Calne et al., den "Schutzeffekt" der Leber auf die Niere nachzuahmen. Sie berichten, daß ein Extrakt aus Leberzellmembranen mit den zugehörigen Antigenen oder aber Spenderblut als Vorbehandlung die Funktion von Nierentransplantaten bei Schweinen verlängerte (150,226). Stuart gelang es ebenso, durch Vorbehandlung mit spenderspezifischem Antigen ein längeres Überleben von Nierentransplantaten an Ratten zu erzielen (188). Dies deutet darauf hin, daß hier vielleicht das Phänomen des "Enhancement" eine Rolle spielt oder aber eine spezifisch immunologische Toleranz induziert wird (226). Davon geht auch Lessof (104) aus, wenn er annimmt, daß bei dem Vorgang der Transplantatannahme die Gefäßwände von Wirtsglobulin und

Wirtszellen besetzt sein könnten, was als Barriere gegen die Immunreaktion wirken würde. Die Induktion eines solchen "Enhancements" gelang vor einiger Zeit auch Lie et al. (111) an Hunden, denen sie 3mal präoperativ halblösliches spenderspezifisches Milzantigen zusammen mit Prednisolon verabreichten und dadurch eindeutig eine Verlängerung der Überlebensdauer von Leberempfängern erreichen konnten. Der genauere Mechanismus dieser Beobachtungen bleibt jedoch bis heute unklar.

Offensichtlich ist auch die Humanleber weniger Gegenstand von Abstoßungsreaktionen als andere Organe. Eine Gemeinschaftsstudie, die genaue immunopathologische Untersuchungen an orthotopen Leberallotransplantaten aus Denver und Cambridge umfaßt, zeigte, daß die Ablagerung von Immunglobulinen und Komplement weniger häufig und weniger intensiv auftrat, als das bei Nieren- und Herztransplantaten unter ähnlicher immunosuppressiver Therapie der Fall war. Auch die weiteren Ergebnisse dieser Studie sprechen für diese Tatsache (225). Williams et al. (226) machten die Erfahrung auch klinisch, wobei nur in 4 von 26 Fällen eine Abstoßungsreaktion die Haupttodesursache war und damit absolut seltener auftrat als bei anderen Organen. Auch in Starzls et al. (196) Serie spielten Abstoßungen als Ursache für ein Versagen des Transplantats eine überraschend geringe Rolle. Von 11 operierten Kindern ohne Gallengangsatresie starb nur eines direkt an akuter Abstoßung und 2 indirekt, da die Abstoßung eine Retransplantation erforderte, die scheiterte. Von 33 Kindern mit Gallengangsatresie starben nach orthotoper Transplantation 4 an akuter und 3 an chronischer Rejektion, während unter 33 erwachsenen Leberempfängern nur 1mal eine tödliche akute Abstoßung zu beobachten war. Begleitende Abstoßungsreaktionen traten jedoch häufiger auf. Fortner et al. (54) konnten nach 5 orthotopen und 1 heterotopen Lebertransplantation in keinem Fall post mortem Anzeichen einer Rejektion feststellen, dagegen traten diese Krisen in Bonn regelmäßig auf, waren aber teilweise reversibel (65,108,118). Alle diese Patienten

hatten Immunosuppressiva erhalten. Versuche ohne Immunosuppressiva sind beim Menschen bis heute unverantwortlich. Lediglich im Falle einer temporären heterotopen Transplantation von weniger als 3 - 4 Tagen kann man darauf verzichten. Einziges Risiko ist hier die hyperakute Abstoßung durch präformierte Antikörper. Eine sorgfältige Spender- und Empfängerselektion ist deshalb von größter Bedeutung. Falls die präformierten Antikörper im Empfänger nicht entdeckt werden und es zu einer solchen Krise kommt, empfehlen Bertoye et al. (17) und Marion et al. (130) sehr hohe Dosen von Corticosteroiden sowie Heparinisation oder beides präventiv zusammen mit Antihistaminika und ε-Aminocapronsäure. Der Erfolg dieser Therapie ist jedoch zweifelhaft (130). Bleibt die Leber länger als 3 - 4 Tage im Empfänger, so scheint eine immunosuppressive Behandlung obligat. Williams et al. (227) behandelten einen Patienten ohne Immunosuppressiva, um die Gefahr des Wiederaufflammens der Virushepatitis möglichst gering zu halten. Eine akute, außergewöhnlich früh beginnende Abstoßung führte dabei zum Tode. Ein weiterer Fall wird von Aune (9) beschrieben, wo anfänglich auf Immunosuppressiva verzichtet wurde. Mit dem Verdacht auf eine Rejektion setzte am 5. Tag die Steroidtherapie ein, der jedoch erst 3 Wochen später eine allmähliche Normalisierung der Laborparameter folgte. Die wegen persistierender schwerer Malabsorption durchgeführte Laparotomie endete durch die Perforation eines großen Duodenalulcus tödlich. Histologisch bestanden keine Anzeichen für eine abgelaufene oder aktive Abstoßung; doch hatte die Steroidtherapie zweifellos zum Tode beigetragen. Ein solcher Fall stellt die absolute Notwendigkeit der Immunosuppressiva beim Menschen etwas in Frage.

2ER THERAPIE

Nachdem von Azathioprin als auch Antilymphocytenserum oder seinem Globulinderivat ALG an Hunden bewiesen wurde, daß sie, allein verabreicht, eine Verlängerung der Lebensdauer von Organempfängern gegenüber unbehandelten Tieren bewirk-

ten, jedoch nur in einem geringen Prozentsatz, verabreichte man beide Substanzen zusammen bei der experimentellen Nierentransplantation (189). Eine völlige Kontrolle der Abstoßungsreaktion gelang jedoch auch hiermit nicht, und es erwies sich als überaus schwierig, infektiöse Komplikationen zu verhindern oder zu behandeln. Da eine Kombinationstherapie aber deutlich bessere Resultate erbrachte als die Einzeltherapie, behandelte man die ersten Patienten, die in Denver eine Leber transplantiert bekamen, mit Azathioprin und Prednison (186). Aune et al. (10) halten auf Grund ihrer Erfahrungen Steroide für ausreichend und glauben, auf Azathioprin verzichten zu können. Doch hält man auch in Cambridge zumindest eine Zweier-Therapie für die ersten Monate nach der Transplantation für besser. Die Initialdosis von Azathioprin beträgt bei Erwachsenen nach Angaben von Williams et al. (225) 75 - 100 mg mit einer von der Leukocytenzahl abhängigen Steigerung auf 125 mg nach den ersten Wochen. Von Prednison werden anfänglich 60 mg/Tag verabreicht, um nach 6 Wochen die Dosis allmählich bis zur Erhaltungsdosis von 20 - 30 mg/Tag zu reduzieren. Starzl konnte spontan reversible Abstoßungsreaktionen bei Mensch und Hund beobachten. Falls aber eine Abstoßung eintritt, die behandlungsbedürftig erscheint, wird die Prednisongabe kurzfristig auf 200 mg/Tag erhöht. Anschließend wird diese Dosis wieder jeden 3. Tag um 25 mg reduziert. Mit dieser Therapie machte man in Cambridge sehr gute Erfahrungen,wie auch der Fall der bereits erwähnten Patientin beweist, die trotz völliger HLA-Inkompatibilität mit der Zweier-Therapie mehr als 5 Jahre überlebte und die letzten 4 1/2 Jahre lediglich 100 mg Azathioprin und 10 mg Prednisolon am Tag einnahm. Den geringeren Bedarf an Immunosuppressiva bei der Lebertransplantation im Vergleich zur Nierentransplantation sowie die Tatsache, daß eine gewisse Transplantatannahme auch beim Menschen zu beobachten ist, beweist ein Fall in Cambridge, der seit mehr als einem Jahr nach der Transplantation lebt und keine Steroide mehr benötigt, sondern nur noch täglich 120 mg Azathioprin einnimmt

(194). Die Verwendung von ALG in einigen früheren Fällen hatte keine überzeugenden Vorteile zur Folge (227).

3ER THERAPIE

Im Gegensatz dazu konnte Starzl (186) mit der Zweier-Therapie keine ausreichende Unterdrückung der Abstoßungsreaktionen feststellen und verlor sehr viele Patienten durch schwere Infektionen. Unbefriedigende Ergebnisse verzeichneten auch Machado et al. (126) bei der Lebertransplantation an Hunden. Angeregt durch die guten Ergebnisse bei der Nierentransplantation ergänzte man im Juni 1966 in Denver die Zweier-Therapie durch ALG auch bei der Lebertransplantation (189). Die Rejektionskrisen waren leichter und regelmäßiger beherrschbar. Außerdem benötigte man dadurch weniger Azathioprin und Prednison, was ein geringeres leberschädigendes und infektiöses Risiko zur Folge hatte (188). Diese Dreier-Therapie wird inzwischen von den meisten Arbeitsgruppen verwendet (46,55,85). In Bonn verabreicht man wegen der Gefahr der Lebertoxizität von Azothioprin 0,5 - 1,0 mg/kg Körpergewicht · Tag und reduziert bei erkennbarer Abstoßung eher (67,108). Bei Leukopenien unter 2000/mm³ sollte das Medikament zeitweilig ganz ausgesetzt werden, bis die Leukocytenzahl sich - meist innerhalb weniger Tage - wieder normalisiert hat. In der ersten postoperativen Phase gibt diese Arbeitsgruppe 200 - 300 mg Prednisolon pro Tag und reduziert allmählich auf eine Erhaltungsdosis von 20 - 30 mg pro Tag (108). Bei akuten Abstoßungskrisen steigern sie auf 1000 - 1500 mg/Tag als Stoßtherapie, bis ein erkennbarer Rückgang der Abstoßung oder eine weitgehende Normalisierung der Enzymwerte eingetreten ist. Von ALG verabreichen sie bis zu 20 ml täglich i.v. (67). Fortners et al. (54) Versuche an Hunden haben ergeben, daß die intravenöse Injektion von ALG einen stärkeren immunosuppressiven Effekt hat als die intramuskuläre und zudem der starke Schmerz bei letzterer vermieden wird. Die Zufuhr von ALG ist in Denver auf 2 Wochen bis 4 Monate begrenzt (186,196) und wird nach dem 15. Tag nur noch alle 2 Tage

gegeben (132), im Falle einer Abstoßung jedoch wieder täglich. Teilweise wurden auch Versuche gemacht, die Rejektion durch zusätzliche Bestrahlungen sowie Actinomycin C unter Kontrolle zu bringen (85). Falls der Verdacht auf eine Leberschädigung durch Azathioprin besteht, wie dies in Denver bereits der Fall war (190), ist stattdessen Cyclophosphamid zu empfehlen. Diese Substanz war bei Versuchen an Hunden effektlos, erwies sich aber klinisch als ebenso wirksam und sicher wie Azathioprin und war außerdem nicht toxischer als dieses (190). Abstoßungen konnten unter Verwendung von Cyclophosphamid mit gleicher Häufigkeit kontrolliert werden wie in der Kontrollserie, die stattdessen Azathioprin erhielt (199). Der Wechsel von Azathioprin auf Cyclophosphamid ermöglichte in einem Fall sogar die mit ersterem nicht erzielbare Kontrolle der Rejektion (78). Seit März 1971 ist es deshalb in Denver üblich, die meisten Patienten zuerst mit Cyclophosphamid, Prednison und ALG zu behandeln, um nach 3 - 8 Wochen ersteres durch Azathioprin zu ersetzen (198), was zur Dauerbehandlung wegen seines geringeren toxischen Effekts aufs Knochenmark geeigneter erscheint (63). Chemisch ganz unterschiedlich greifen diese beiden Substanzen auch an verschiedenen Phasen des Zellzyklus an. Bei dem Versuch der Toleranzinduktion durch eine spezifische zentrale Unterdrückung, indem ein Klon lymphoider Zellen vernichtet wird, könnte es von Vorteil sein, 2 Substanzen hintereinander einzusetzen in der Hoffnung, dadurch sensibilisierte, sich teilende Lymphocyten effektiver abzutöten. Es wäre denkbar, daß dadurch eine andere Art von Synergismus erreicht wird, wie man sich das bei den eindrucksvollen Erfolgen von im Thorax lokalisierten, entsprechend behandelten Tumoren vorstellt (109). Diese theoretischen Überlegungen Starzls rechtfertigen den auf Cyclophosphamid folgenden Wechsel der Therapie zu Azathioprin nach einigen Wochen.

WIRKUNGSWEISE UND NEBENWIRKUNGEN DER IMMUNOSUPPRESSIVA

Der immunosuppressive Effekt der Glucocorticoide beruht

vermutlich auf der Hemmung der gesamten mesenchymalen Gewebereaktion sowie vor allem der Tätigkeit des lymphatischen Gewebes, wodurch auch die Antikörperbildung reduziert wird. Die Nebenwirkungen bei hoher Dosierung sind jedoch erheblich und erfordern spezielle Gegenmaßnahmen. Starzl berichtet, daß 80 % der Nierenempfänger Blut im Stuhl aufweisen (108), was wohl Folge eines Steroidulcus ist. Dieses verläuft häufig durch die Erniedrigung der Schmerzschwelle durch das ursächliche Agens ohne subjektive Beschwerden (114), weshalb röntgenologische oder endoskopische Untersuchungen und Antacida obligat sind (67). Ein Steroiddiabetes mit begleitender Glukosurie ist keine Seltenheit, da gerade Leberkranke besonders dazu neigen (108). In diesem Fall ist Insulin angezeigt (31,113). Eine acidotische Stoffwechselentgleisung ist selten festzustellen (67). Mit einer Verschlechterung der Transplantatfunktion exazerbiert der Diabetes (113). Behandlungsbedürftig sind auch Elektrolytstörungen mit ihren Folgen und die Hypoproteinämie. Das größte Problem ist jedoch die Häufigkeit tödlicher bakterieller, Pilz- und Virusinfektionen, die für die meisten Todesfälle verantwortlich sind (196). Die hier allein wirksame drastische Dosisreduktion ist jedoch nach Starzls et al. Ansicht nicht zu rechtfertigen, da viele Patienten, deren Transplantat früh nach der Operation versagt, auf eine erhöhte Dosis Prednison ansprechen. Es könnte sein, daß einige der strukturellen Abnormalitäten, die man bisher für nicht spezifisch gehalten hat, in Wirklichkeit diskrete Zeichen der Abstoßung der Leber oder der Erholung von diesem Vorgang darstellen, was zahlreichen Beobachtungen entspricht (196). Auch das wiederholt beobachtete Auftreten einer septischen Infarzierung der Leber, bei deren Pathogenese die akute Abstoßungsreaktion mit nachfolgender Ischämie von Leberzellarealen und sekundärer bakterieller Besiedelung derselben eine entscheidende Rolle spielen könnte, erfordert, paradoxerweise, eher eine Dosiserhöhung der Immunosuppressiva statt eine Herabsetzung. Insbesondere die Prednisondosis sollte dabei erhöht werden (151,188). Williams et al. (225)

gelang allerdings durch Antibiotika und Dosisreduktion die Behandlung eines Leberinfarkts unklaren Ursprungs.

ALG, das sowohl die Geschwindigkeit als auch die Intensität der Rejektion vermindert, sogar wenn die Behandlung erst einsetzt, nachdem der Prozeß bereits fortgeschritten ist (182) und auch die Überlebensdauer der Transplantate eindeutig verlängert (163,182,231), wirkt spezifisch hemmend auf die kleinen Lymphocyten mit relativ geringem Effekt auf die Antikörperbildung (104,231). Dadurch unterdrückt es in erster Linie die zelluläre Immunantwort, die für die Frührejektion solider Organe verantwortlich ist. Nachteile sind neben erhöhtem Infektionsrisiko Hämolyse (104) und Thrombopenie (31,104), die tägliche Blutbildkontrollen erfordern, Schmerzen an der Injektionsstelle (54, 104) sowie Gelenkschmerzen bei i.m. Injektion (114) und anaphylaktische Reaktionen, wie sie in Denver bei über 20 % der Patienten beobachtet wurden (108). Täglich auftretender Schüttelfrost, Fieberschübe und Urtikaria werden auch von anderen Arbeitsgruppen berichtet (31,54,85,108). Die Fieberschübe sollen zwischen dem 15. und 27. Tag enden (85). Später muß bei einem Fieberschub vermehrt an eine Infektion gedacht werden. Fortner et al. (54) verabreichten Antihistaminika und Steroide, um diese Reaktion zu bremsen, während Lie und Breuer (108) Antihistaminika für wertlos halten. Sie erwähnen ferner die Gefahr der Serumkrankheitsnephritis. In Denver mußte diese Substanz bei einem Drittel der Nierenempfänger bereits vor Ende des 4. Monats wegen der Sensibilisierung gegen Pferdeeiweiß abgesetzt werden, in einem Fall sogar schon nach 4 Wochen. Hier empfiehlt es sich, andere Spezies zur Gewinnung von ALG zu verwenden, zum Beispiel Kaninchen (189). Auch Cholestase soll nach ALG auftreten (108). Nachdem seine Eigenschaft, bei Tieren Glomerulopathien zu erzeugen, in vielen Beobachtungen bestätigt wurde, erscheinen neuerdings auch Berichte über derartige Schäden beim Menschen (36). Die wenigen Untersuchungen reichen jedoch noch nicht aus, um die Nephrotoxizität am Menschen zu beweisen. Zipp et al. (231) berichten, daß

ALG auf noch nicht völlig geklärte Weise bei Mäusen eine beschleunigte Tumorentwicklung bewirkt. In der Tat berichten Penn und Starzl (109,149) von einem 80 - 88mal häufigeren Auftreten von de novo malignen Tumoren an Organempfängern als bei der Vergleichsbevölkerung der gleichen Altersstufe. Im Durchschnitt traten die Malignome 29 Monate nach der Transplantation auf. 61 % waren epithelialer Natur, 39 % mesenchymaler Herkunft. Inwieweit dabei chronisches Nierenversagen eine Rolle spielte, ist ungewiß. Doch die Hauptursache ist auf jeden Fall die chronische Immunosuppression. 2 der Patienten entwickelten ein Retikulumzellsarkom an der Injektionsstelle des ALG am Gesäß. Die relativ geringe Zahl unter diesen Patienten, die ALG erhielt, stellt die weitverbreitete Meinung, daß die Zahl der Neoplasien nach Transplantationen seit Einführung dieser Substanz zugenommen habe, sehr in Frage, beweist jedoch nicht das Gegenteil. Neben der Hemmung immunologischer Überwachungsmechanismen wäre auch ein direkter onkogener Effekt der Immunosuppressiva denkbar. Entsprechend tierexperimentellen Ergebnissen könnte aber auch die ständige antigene Stimulation des RES durch das Fremdorgan von Bedeutung sein und insbesondere die große Zahl der Lymphome zum Teil erklären, die in der untersuchten Serie am Menschen annähernd ein Drittel aller Neoplasien ausmachte (109). Glücklicherweise ist aber die Häufigkeit der Tumoren noch so gering, daß sie diese Therapieform nicht in Frage stellt.

Azathioprin wird vor allem in der Leber metabolisiert und dabei fast vollständig in 6-Mercaptopurin umgewandelt. Dieses ist jedoch nicht allein für seine immunosuppressive Wirkung verantwortlich (140). Der genaue Metabolit, der die Bildung von Immunoblasten verhindert, ist unbekannt, scheint jedoch anderer Art zu sein als der, der für die potentielle Hepatotoxizität verantwortlich ist (224,225). Bach und Dardenne konnten durch die Ermittlung der immunosuppressiven Serumaktivität von Azathioprin mit Hilfe des Titers der Inhibition der spontanen Rosettenbildung demon-

strieren, daß die Wirksamkeit dieser Substanz stark von der Leberzellfunktion abhängt (198). Mitchells et al. (136) klinische Erfahrungen bestätigen dies. Im Falle einer Hepatocytenschädigung durch Ischämie oder Abstoßungsvorgänge verliert Azathioprin seine Effektivität, da der Abbau zum wirksamen Metaboliten nicht mehr stattfindet. Diese Substanz ist deshalb von geringem Wert bei der Kontrolle einer bereits eingetretenen Rejektion. Sie reduziert lediglich die Häufigkeit solcher Episoden (136). Dies entspricht auch der klinischen Erfahrung in Denver und Cambridge (224). Die Dosis sollte daher im Falle einer Abstoßung wegen möglicher zusätzlicher Leberschädigung eher vermindert werden. Die Hepatotoxizität von Azathioprin beim Hund ist erwiesen (195). Starzl et al. konnten cholestatische Läsionen beobachten, eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase und in geringerem Ausmaß auch der Serumtransaminasen sowie mononucleäre Infiltrate. Die Toxizität ist dabei von der Dosis und Medikationsdauer abhängig. Da das histologische Bild einer Abstoßung sehr ähnlich ist, ist die Differentialdiagnose teilweise sehr schwierig. Ein endgültige Beweis der Hepatotoxizität beim Menschen in der üblichen Dosierung fehlt bis heute. Starzls et al. (190) klinische Erfahrungen bei der Nieren- und Lebertransplantation legen jedoch den Verdacht nahe. Intrahepatische Cholestasen mit Hyperbilirubinämie (183) sowie irreversible Leberschäden durch diese Substanz mit Transaminasenerhöhung und leicht erhöhter alkalischer Phosphatase (230) warnen vor einer zu hohen Dosierung. Es sind allerdings weitere Ergebnisse dieser Art nötig, um die absolute Hepatotoxizität für den Menschen zu sichern. In seinen sonstigen Nebenwirkungen unterscheidet sich Azathioprin nicht wesentlich von Cyclophosphamid und anderen Cytostatika. Letzteres ist unmittelbar postoperativ dem Azathioprin vorzuziehen. Ob es während einer hepatischen Dysfunktion ähnlich an Wirksamkeit verliert wie Azathioprin, ist ungewiß. Starzl et al. (198) machten die Erfahrung, daß diese Substanz auch bei postoperativen Störungen der Leberfunktion eine ausreichende

Wirksamkeit beibehält. Rosetteninhibitionstests während der Cyclophosphamidbehandlung könnten diese Frage klären.

DIE AKUTE ABSTOSSUNG

Die akute Abstoßung der Leber beginnt bei unbehandelten Tieren am 3. Tag (113), beim Menschen unter immunosuppressiver Therapie meist zwischen dem 5. und 14. postoperativen Tag (65,226). Die typische Verlaufsform ist gekennzeichnet durch plötzlich auftretenden Ikterus mit starker Hyperbilirubinämie, wobei vor allem das direkte Bilirubin erhöht ist (44). Zeichen der Leberzellschädigung sind ferner stark erhöhte Transaminasen, vor allem SGOT, sowie eine erhöhte alkalische Phosphatase (54,67,113,189,225). Gelegentlich wird auch von einem Anstieg der LDH im Serum berichtet (80,117). Ein weiterer Hinweis auf eine akute Abstoßung ist nach Evans und Lehmann (47) klinischen Beobachtungen ein Abfall der Pseudocholinesteraseaktivität im Serum. Starzl beobachtete bei manchen Patienten auch Fieberschübe und Leukocytose sowie stechende Schmerzen in der Gegend des Transplantats. Doch war die Ursache dieser klinischen Symptomatik in der Cambridger Serie häufiger eine Cholangitis als eine Rejektion (226). Starzl (186) beschreibt auch eine anikterische Form der Abstoßung während der ersten Wochen nach der Transplantation, bei der es nur zu geringem Anstieg der SGOT und der alkalischen Phosphatase kommt. Das Anschwellen des Transplantats kann mittels Szintigraphie erfaßt werden, doch ist es schwierig, eine solche Diagnose ohne histologischen oder immunologischen Beweis aufrechtzuerhalten. Ein zunehmender cholestatischer Ikterus ohne schwerwiegende Enzymveränderungen ist kennzeichnend für die von Starzl beschriebene indolente Abstoßung, eine dritte Variante der akuten Rejektion, die wesentlich schwerer unter Kontrolle zu bringen ist. Die Differentialdiagnose gegenüber anderen Krankheitsbildern, die sich in den gleichen Symptomen äußern können, ist oft sehr schwierig, für die weitere Behandlung jedoch lebenswichtig. Vor allem bei der dritten Variante gelingt die Abgrenzung

zur mechanischen Gallengangsobstruktion mittels Nadelbiopsie und röntgenologischer Darstellung der Gallenwege (95). Bei Nachweis von Hepatitis B-Antigen kann bei entsprechender Enzymkonstellation eine Hepatitis unterstellt werden (67). Ein drastischer Anstieg der Transaminasen, insbesondere der SGOT, kennzeichnet die Thrombose der Arteria hepatica und insofern einen Leberinfarkt (67). Eine Angiographie kann die Diagnose erhärten (113). Der Leberinfarkt läßt sich durch die Szintigraphie erfassen. Die Abgrenzung zum Leberabszeß ist nicht einfach, doch sprechen für diesen vor allem ein Fieberanstieg und entsprechende Blutbildveränderungen. Ferner muß in der frühen postoperativen Phase differentialdiagnostisch an eine ischämische Schädigung der Leber und später an drogenbedingte Leberschädigung vor allem durch Azathioprin gedacht werden. Als sehr brauchbar für die Diagnose der akuten Abstoßung hat sich der Lymphocytenmigrationsinhibitionstest erwiesen, bei dem ein Extrakt aus Spenderlymphocyten als Antigen dient. Da er nur die zelluläre Immunreaktion wiedergibt, eignet er sich jedoch nicht für die Diagnose der chronischen Abstoßung, bei deren Pathogenese vorwiegend humorale Antikörper eine Rolle spielen (95,225). Weitere Klarheit in die Ursache der genannten Symptome bringt die Biopsie der Leber, da bei der akuten Rejektion charakteristische Veränderungen auftreten. Es zeigt sich ein mononukleäres Zellinfiltrat sowohl der Portalfelder als auch um die Zentralvenen und in den Sinusoiden (224). Das Infiltrat besteht in der Hauptsache aus Lymphocyten, Plasmazellen sowie Immunoblasten (85,117,204,225). Im Tierexperiment wurden diese Zellen auch in den Gefäßen beobachtet (60). Zahlreiche Parenchymzellnekrosen, vor allem centrilobulär, sind zu erkennen und eine centrilobuläre Cholestase (25,117). Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, daß die Anheftung der mononukleären Zellen an die Kupffer'schen Sternzellen und das Sinusendothel sowie ihre Einwanderung in die Disse'schen Räume und zwischen die Hepatocyten, vor allem centrilobulär, zu einer verminderten Durchblutung führt, wodurch

besonders hier die Nekrosen mit nachfolgender Zerstörung des Retikulinfasergerüsts auftreten (186).

DIE CHRONISCHE ABSTOSSUNG

Die chronische Abstoßung verläuft gewöhnlich als progressiver cholestatischer Ikterus. Ein allmählicher Anstieg des Bilirubins und der alkalischen Phosphatase im Serum mit nachträglichem, relativ niedrigem Transaminasenanstieg sind charakteristisch (113). Die Leberfunktion ist zunächst relativ wenig eingeschränkt. Es kommt jedoch zu einem zunehmenden Parenchymverlust, der im Gegensatz zur akuten Abstoßung, die auch teilweise spontan reversibel ist, selbst durch starke Erhöhung der Dosis der Immunosuppressiva kaum unter Kontrolle zu bringen scheint und meist im Laufe der Zeit zum Leberversagen führt (114,196,225). Histologisch sind nur noch wenig mononukleäre Zellinfiltrate, vor allem um die Pfortader und periportal, erkennbar (114, 226), zunehmende centrilobuläre Cholestase und Parenchymnekrosen sowie eine sich entwickelnde periportale und centrilobuläre Fibrose mit Septumbildung (223), die sich bei 2 Patienten in Denver zu einer kleinknotigen Cirrhose weiterentwickelte (95). Sowohl in Cambridge als auch in Denver beobachtete man charakteristische Verdickungen der Intima kleiner Leberarterien, ähnlich wie man sie bei der chronischen Rejektion von Nierentransplantaten gesehen hatte (95). Immunfluoreszenzteste enthüllten die Einlagerung von IgG und Komplement in den Gefäßwänden (186). Williams (223) fand ferner schaumige Makrophagen mit Lipiden einwärts von der Elasticaschicht sowie zelluläres, fibröses Gewebe unmittelbar unterhalb der Intima bei mikroskopischer Untersuchung. Ähnliche histologische Beobachtungen machte man in Denver (189). Diese Veränderungen führen zur Einengung oder zum völligen Verschluß der kleinen Arterien und damit zu Leberinfarkten mit all ihren Folgen. Da sich die chronische Abstoßung zumeist als irreversibel erwiesen hat, mit allmählicher Verschlechterung der Leberfunktion (151), wurde in einigen Fällen eine Retransplantation

durchgeführt, wobei 1 Patient 12 Monate nach dieser zweiten Operation überlebte (63). Da diese Therapieform jedoch häufig tödliche Komplikationen nach sich zieht, sind unbedingt Biopsien sowie transhepatische Cholangiographien vorher durchzuführen, um den Verschluß eines großen Gallengangs auszuschließen (196). Eine weitere Indikation zur Retransplantation stellt auch ein wiederkehrendes Neoplasma der Leber dar (196), allerdings unter der Voraussetzung, daß kein Hinweis auf extrahepatische Metastasen besteht.

XENOTRANSPLANTATION

Ein xenogenes Organtransplantat wird durch hyperakute humorale Abstoßungsreaktion zwischen natürlich präformierten Antikörpern des Empfängers und zellulärem Antigen des Spenderorgans sowie durch zelluläre Abstoßungsreaktion vom Spättyp abgestoßen. Je nach dem Grad der Verwandtschaft der Empfänger-Spender-Spezies ist die Abstoßungsreaktion mehr humoraler bzw. zellulärer Natur (113). Jerusalem (109) schreibt neben den heterospezifischen Cytotoxinen der Hyperaktivität sinusoidaler Makrophagen die Zerstörung von Schwein-zu-Hund-Leberxenotransplantaten zu. Im Tierexperiment führte die hyperakute Abstoßung zum Sistieren des Blutflusses und damit zum Versagen des Transplantats (109, 125,142). Zwischen 2 Speziespaaren ist die Immunreaktion nicht gleich; es richtet sich danach, welcher Spezies Empfänger und Spender sind; zum Beispiel wird beim Schwein-Hund-System das Hundeorgan im Schwein später abgestoßen als das Schweineorgan im Hund (113). Lie et al. (116,120) konnten bei der Hund-zu-Schwein-Lebertransplantation die humorale hyperakute Abstoßungsreaktion mit hohen Dosen Prednisolon teilweise bremsen. Biologische Filter erwiesen sich dagegen als eher negativ. Calne et al. (30) verwendeten bei Primaten-zu-Primat-Transplantationen erfolgreich ALG. Olszewski et al. (142) gelang es, eine 10-20fach längere Überlebenszeit bei Hunden nach Transplantation einer Kaninchenleber zu erzielen, wenn sie diese mit Kaninchenvollblut oder -erythrocyten vorbehandelten. Der Injektion folgte ei-

ne akute Erschöpfung an Hämagglutininen, Hämolysinen und Komplement sowie ein Abfall der Thrombocyten- und Leukocytenzahl. Diese Faktoren spielen bei dem intravaskulären Immunprozeß eine aktive Rolle. Sie weisen dabei auf die große Ähnlichkeit der immunologischen Phänomene mit der Schwein-Mensch-Lebertransplantation hin. Eine eindeutige Verlängerung der Überlebensdauer konnten Lie et al. sowohl bei der Hundeleberallotransplantation (111) als auch bei der Kaninchen-zu-Ratte-Hauttransplantation (109) durch die Induktion eines Enhancements erzielen, indem sie die Empfängertiere mit spenderspezifischem Antigen und zusätzlich Prednisolon vorbehandelten. Durch eine solche Vorbehandlung, eventuell kombiniert mit Immunosuppressiva gegen die humorale und zelluläre Immunreaktion nach der Transplantation, könnte es möglich sein, animale Organe im Menschen zu verwenden. Bis jetzt wurden in Denver 3 Xenotransplantationen durchgeführt, bei denen jeweils eine Schimpansenleber einem Menschen implantiert wurde (61,186,194). Alle 3 Kinder besaßen präformierte heterospezifische Antikörper. Die Überlebensdauer betrug in den ersten beiden Fällen 9 Tage bzw. 26 Stunden. Ob im letzteren Fall die Todesursache metabolischer Art war oder aber das Xenotransplantat als solches zu diesem Ausgang beitrug oder die Präsensibilisierung durch vorausgegangene Bluttransfusionen dafür verantwortlich war, ließ sich nicht feststellen (61). Daß präoperative Bluttransfusionen Ursache einer hyperakuten humoralen Abstoßung des Leberallotransplantats sein können, erwies sich bei einem anderen Kind, das von Hume et al. (78) operiert wurde. Präformierte cytotoxische Antikörper müssen dagegen, wie bereits berichtet (150,194), keine hyperakute Abstoßung der Leber bedingen. Auch bei der 3. Xenotransplantation in Denver, die nach akuter zellulärer und humoraler Abstoßung des Ersttransplantats eine Retransplantation darstellte, existierten präformierte Leukocytencytotoxine. Das Transplantat funktionierte jedoch fast an allen darauffolgenden 14 Tagen und zeigte nach dem Tod an pulmonalen Komplikationen mit Ausnahme einer centrilobulä-

ren Cholestase wenig Anzeichen einer Abstoßungsreaktion. Wenngleich auch aus diesen Beispielen hervorgeht, daß die Leber gegenüber hyperakuter Abstoßung resistenter zu sein scheint als die Niere, ist der Weg zur klinischen Xenotransplantation noch sehr weit.

POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN

In der unmittelbar postoperativen Phase stehen weniger immunologische als von der Konservierung abhängige Störungen insbesondere der Hämostase im Vordergrund (50,67,196); sie haben möglicherweise auch zu den von Starzl beobachteten tödlichen Hirnschädigungen beigetragen. Ganz spezielle, rein operationstechnisch bedingte Komplikationen, die die Gefäßanastomosen, die Gallendrainage, eine Schädigung des Nervus phrenicus sowie ungenügende Korrektur metabolischer Störungen umfassen, spielen ebenfalls eine große Rolle in der Frühphase (64,67,196). Bessere Konservierungsverfahren, die Anwendung mikrochirurgischer Techniken sowie intensivere präoperative Diagnostik und erhöhte Sorgfalt während der Operation können in Zukunft diese Komplikationen auf ein Minimum reduzieren.

Neben den bereits erörterten immunologischen Problemen der Abstoßung, die in Denver für weniger als 10 % der Todesfälle verantwortlich war (196), sowie Nebenwirkungen der Immunosuppressiva drohen in der Spätphase vor allem Komplikationen von seiten der Gallendrainage mit sekundären aszendierenden Infektionen wie Cholangitis, Pericholangitis und Leberabszeß. Sowohl in Cambridge (224,225,226) als auch in Denver (196) war dies die häufigste Todesursache in der Spätphase. Eine Verbesserung der Technik der biliodigestiven Anastomose könnte dieses in erster Linie mechanische Problem, das bei etwa einem Drittel aller die Operation überlebenden Patienten auftritt (95), in Zukunft verhindern helfen. Als nächsthäufigste Komplikation gelten systemische Infektionen, vor allem Pneumonien und Lungenabszesse (113,194) als Folge einer Einschränkung der allgemeinen Infektabwehr. Durch die Wirkung der Immunosuppressiva wird

das typische Infektionsbild häufig verschleiert (67). Es handelt sich dabei meist um endogene gramnegative Keime wie Pseudomonas, Escherichia coli, Klebsiellen, Hämophilus und andere. Aber auch Pilzinfektionen aller Art (63) sowie Herpes- und Cytomegalieviren spielen eine bedeutende Rolle. Influenzaviren vom Typ A wurden ebenfalls in einigen Fällen gefunden (85,223,227). Von nicht geringer Wichtigkeit ist auch ein Rezidiv der Erkrankung, die eine Transplantation erforderlich machte, wie das in allen Serien häufig beobachtete Tumorrezidiv. Auch ein Fall, bei dem die chronisch-aggressive Hepatitis nach der Transplantation wiederkehrte, ist beschrieben worden (193). Die bereits erwähnte de-novo-Entstehung maligner Tumoren ist eine zusätzliche Komplikation nach der Organtransplantation. Weitere Beobachtungen könnten möglicherweise durch Änderung der immunosuppressiven Therapie dieses Risiko vermindern.

BISHERIGE ERGEBNISSE BEI DER LEBERTRANSPLANTATION

Mehr als 13 Jahre nach der ersten orthotopen Humanlebertransplantation hat dieses Verfahren heute endgültig das experimentelle Stadium verlassen und ist auf dem Weg, zur therapeutischen Routinemaßnahme zu werden. Nach dem neuesten Bericht des Organ Transplant Registry vom Juni 1976 beschäftigen sich inzwischen 41 Transplantationsteams mit der Lebertransplantation beim Menschen und führten bis zu diesem Zeitpunkt mehr als 268 solche Operationen an 255 Patienten durch, von denen 30 noch am Leben sind, 17 von diesen 30 leben bereits mehr als 1 Jahr mit dem fremden Organ. Die besten Resultate wurden in Denver durch die Arbeitsgruppe um Starzl erzielt, die fast 1/3 aller Patienten behandelte und somit die größte Erfahrung besitzt. Bestes Ergebnis ist die nun mehr als 74monatige Überlebensdauer eines Patienten mit Gallengangsatresie, dem in Denver eine neue Leber orthotop implantiert wurde (135). Die längste Überlebensdauer bei der heterotopen Transplantation beträgt bis heute 3 Jahre 8 Monate. Die Zahlen demonstrieren

anschaulich, daß die Überlebenszeiten bei den 103 so behandelten Erwachsenen kürzer sind als diejenigen, die bei den 91 Kindern erzielt wurden. Zum Teil sind dafür wohl die verschiedenen Indikationen verantwortlich, da bei Erwachsenen vor allem primäre maligne Tumoren und Cirrhosen, bei Kindern dagegen in erster Linie Gallengangsatresien und Hepatitiden eine Lebertransplantation erforderlich machten und somit zu unterschiedlichen Komplikationsrisiken beitrugen.

Wenn auch die unmittelbare postoperative Mortalität mit etwa 30 % sehr hoch ist (95) und dieser radikale Eingriff bis heute noch mit sehr vielen Problemen belastet ist, so kann sich doch der Arzt, der über die Möglichkeit der klinischen Lebertransplantation verfügt, der einfachen menschlichen Verpflichtung nicht entziehen, einem unmittelbar vom Lebertod bedrohten, oft jungen Menschen noch eine letzte Heilungschance zu verschaffen, auch wenn ihm und vor allem dem Empfängerpatienten bewußt ist, daß ein solcher Heilversuch ein sehr großes Risiko darstellt. Zum anderen wäre es falsch, wie etwa zu Beginn der Ära der Nierentransplantationen, die sich inzwischen als routinemäßige Eingriffe durchgesetzt haben, den Bemühungen um eine Verbesserung der Lebertransplantation mit dem Argument der Unzulässigkeit wegen noch bestehender immunologischer Schranken, oder im Falle der Leber auch ungelöster technischer Probleme zu begegnen. Immerhin überlebten bis jetzt 4 Patienten mindestens 5 Jahre. Unter Zugrundelegung der vor 5 - 6 Jahren durchgeführten Zahl an Lebertransplantationen ließe sich daraus eine theoretische 5-Jahres-Überlebenserwartung von etwa 2,7 % errechnen. Es sollte hier daran erinnert werden, daß beim Bronchialcarcinom, beim Pankreaskopf- und auch beim hohen Speiseröhrenkrebs die 5-Jahres-Überlebenserwartung aller Fälle (operierte und nicht operierte) unter 10 % liegt (67). Weitere tierexperimentelle Versuche und klinische Lebertransplantationen scheinen mir daher nicht nur gerechtfertigt, sondern sogar verpflichtend, um die Probleme der langdauernden Konservierung, der ver-

besserten biliodigestiven Anastomose sowie der adäquaten Immunosuppression bzw. der Toleranzinduktion optimal zu lösen und damit der Lebertransplantation als Routinemaßnahme eine ebenso wichtige Stelle wie der Nierentransplantation heute einzuräumen.

Information reported to the Registry

ACS / NIH ORGAN TRANSPLANT REGISTRY

55 EAST ERIE STREET • CHICAGO, ILLINOIS 60611 • AREA 312/664-4050

HUMAN LIVER TRANSPLANTATION

March 1963 - June 1976

WORLD TOTALS	U.S.	Other Countries*	Total
Transplant teams	19	21	41
Transplants	174	94	268
Recipients	161	94	255
Alive	21	9	30
Longest current survival	6 yr	2.4 yr	

Type of Graft:	Orthotopic	Heterotopic	Total
Transplants	228	40	268
Recipients	215	40	255
Alive	29	1	30

Chronology

	63	1964	1965	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	T
rtho	6	1	0	1	6	32	35	28	15	21	22	29	22	10	2
tero	0	3	7	2	2	7	11	3	0	2	2	1	0	0	
tal	6	4	7	3	8	39	46	31	15	23	24	30	22	10	2

*14 countries:

United States	Brazil	India	Peru
England	Canada	Japan	South Afric
Australia	France	Netherlands	
Belgium	Germany	Norway	

Additional transplants may have been performed in 1976 but have not been reported to the Registry as yet.

Orthotopic Liver Transplantation in Pediatric Patients - Prolonged Survival (last follow up 4/1/76)

Diagnosis	No. of patients 4/1/75	No. who lived one year 4/1/76	2yr	3 yr	4 yr	5 yr	6 yr	Alive 1+ yr 4/1/76	Follow- up Period (months)
Biliary atresia	63	13	8	6	3	1	1	8	74, 56, 49, 37, 30, 19, 17, 12
Cirrhosis	6	0						0	
Primary malignant tumor	7	2						0	
Metastatic tumor	1	1	1					0	
Hepatitis	10	3	2					2	26, 15
Wilson's disease	2	2	2	2	2	2	1	1	72
Alpha 1 antitrypsin def.	1	1	1					1	28
Niemann Pick Disease	1	1						0	
Total	91	23*	14	8	5	3	2	12	

* 20 were Denver cases
3 were Daloze (Canada)

Note: format for this table was copied from
Table I of article by Starzl, et al. Surg Gynecol Obstet 142:488, 1976

/pvo

Orthotopic Liver Transplantation . Adult Patients (last follow up 4/1/76)

Diagnosis	No. of patients 4/1/75	No. who lived one year 4/1/76	2yr	3 yr	4 yr	5 yr	6 yr	Alive 1+yr 4/1/76	Follow- up Period (months)
Laennec's cirrhosis	17	2	1					1	24
Biliary cirrhosis	5	1	1	1				1	46
Cirrhosis unspecified	13	0						0	
Primary malignant tumor	49	5	3	1	1	1		2	25, 18
Metastatic tumor	5	0						0	
Hepatitis	9	3						0	
Budd Chiari Syndrome	1	1						1	16
Other **	4	0						0	
	103	12 *	5	2	1	1	0	5	

*Note 8 were Denver patients

**Other diseases: hepatic necrosis 2
Alpha 1 antitrypsin def. 1
Sclerosing cholangitis 1

Note: format for this table was copied from Table II of article by Starzl, et al Surg Gynecol Obstet 142:488, 1976.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird über den heutigen Stand der Lebertransplantation und die noch offenen Probleme berichtet. Es werden die Erfahrungen, Methoden und Ansichten verschiedener Arbeitsgruppen einander gegenübergestellt, um so dem Arzt das bestmögliche Vorgehen bei dieser Behandlungsform aufzuzeigen. Dàbei wird jedoch klar, daß es bis jetzt noch keine ideale, allgemein anerkannte Technik gibt, die allen anderen Methoden überlegen ist.

Bei den Indikationen gibt es zur Zeit keine sicheren Kriterien, in welchem Krankheitsstadium eine Lebertransplantation sinnvoll ist, so daß allein die Erfahrung des behandelnden Arztes und sein Gewissen hierüber zu entscheiden haben. Die HLA-Kompatibilität von Spender und Empfänger spielt infolge der kurzen ischämischen Toleranzzeit der Leber und des Mangels an Spenderorganen keine allzu große Rolle. Stattdessen sind andere genetische Faktoren für die Spender-Empfänger-Wahl von Bedeutung. Große Meinungsunterschiede bestehen vor allem bei der Konservierung der Spenderleber und bei der Art der Gallengangsanastomose im Rahmen der orthotopen Transplantation. Unklar sind auch einige Probleme bei der heterotopen Transplantation. Auf diesen Gebieten bedarf es noch viel tierexperimenteller und klinischer Erfahrung, um der Lösung dieser Probleme näher zu kommen. Ein noch wenig erforschtes Gebiet ist auch die Sonderstellung der Leber bezüglich der Abstoßungsreaktion im Vergleich mit anderen Organen und die sich daraus ergebenden Prophylaxe- und Therapiemöglichkeiten der Rejektion. Tierversuche und Erfahrungen beim Menschen zeigen, daß der Weg zur klinischen Xenotransplantation noch sehr weit ist. Der neueste Bericht des Organ Transplantat Registry gibt einen Überblick über die bisherige Entwicklung der Lebertransplantation beim Menschen und die bis heute erzielten Ergebnisse.

LITERATURVERZEICHNIS

(1) ABDEL-ALEEM, A., ABDEL-RAOUF, M., EL-GUINDY, M.H., BADAWI, H. and EL-ETREBY, M.F.: Allogenic Heterotopic Canine Liver Homotransplantation III. Technique of Transplantation and General Considerations. Zbl. Vet. Med. 17, 358-364 (1970).

(2) ABOUNA, G.M.,ALDRETE, J.A. and STARZL, T.E.: Changes in Serum Potassium and PH during Clinical and Experimental Liver Transplantation. Surgery 69, 419-426 (1971).

(3) ABOUNA, G.M., HURWITZ, R. and SERROU, B.: Organ Preservation by Collins' Solution. Lancet 1971 I, 1076.

(4) ABOUNA, G.M., KIRKLEY, J.R., HULL, C.J., ASHCROFT, T. and KERR, D.N.S.: Treatment of Hepatic Coma by Extracorporeal Pig Liver Perfusion. Lancet 1969 I, 64-68.

(5) ABOUNA, G.M., KOO, C.G., HOWANITZ, L.F., ANCARANI, E. and PORTER, K.A.: Successful Orthotopic Liver Transplantation After Preservation by Simple Hypothermia. Transpl. Proc. 3, 650-653 (1971).

(6) ABSOLON, K.B., HAGIHARA, P., GRIFFEN, W.O. and LILLEHEI, R.C.: Experimental and Clinical Heterotopic Liver Homotransplantation. Rev. Int. Hepat. 15, 1481-1490 (1965).

(7) ACS/NIH Organ Transplantation Registry. Third Scientific Report. J. Amer. med. Ass. 226, 1211 (1973).

(8) ÄRZTLICHE PRAXIS Nr. 64, 2445 (1976): Transplantationsgesetz: Widerspruchslösung langsam im Kommen.

(9) AUNE, S.: Orthotopic Liver Transplantation. Ann. Chir. Gynaecol. Fenn. 62, 175-177 (1973).

(10) AUNE, S., SCHISTAD, G. and SKULBERG, A.: Human Liver Transplantation Without Azathioprine. Surg. Gynec. Obstet. 135, 727-728 (1972).

(11) BARTELS, O.: Hämoperfusion - ein neues Entgiftungsprinzip. DIA 6, 68 (1976).

(12) BEAUDOIN, J.-G. et MACLEAN, L.D.: La transplantation hétérotopique du foie. Union Med Can 103, 2110-2115 (1974).

(13) BEAUDOIN, J.-G., SLAPAK, M., PHILLIPS, M.J., CHANDRASEKARAN, A.K. and MACLEAN, L.D.: Function of Auxiliary Liver Allografts.
Surg. Gynec. Obstet. 130, 622-635 (1970).

(14) BELZER, F.O., MAY, R., BERRY, M.N. and LEE, J.C.: Short Term Preservation of Porcine Livers.
J. Surg. Res. 10, 55-61 (1970).

(15) BENGMARK, S., BÖRJESSON, B. and OLSSON, A.M.: Heterotopic Liver Transplantation.
Ann. Chir. Gynaecol. Fenn. 62, 178-184 (1973).

(16) BERARD, Ph., POUYET, M., BAULIEUX, J. et CRET, R.: Les espoirs de la transplantation hétérotopique du foie chez l'homme.
Rev. Medicochir. Mal. Foie 45, 189-196 (1970).

(17) BERTOYE, A., MARION, P., MIKAELOFF, Ph. et BOLOT, J.-F.: Essais de traitement de certaines insuffisances hépatiques graves aiguës par greffe hépatique temporaire hétérotopique hétérologue (foie de babouin).
Lyon médical. 222, 347-374 (1969).

(18) BIRNBAUM, D., SOYER, T. and EISEMAN, B.: Studies in Prolonged Liver Preservation.
Surgery 72, 722-729 (1972).

(19) BISMUTH, H.: La transplantation hépatique: données cliniques.
Ann Anesth Franç 15 Spécial III, 227-232 (1974).

(20) BRENT, R.L., AREY, J.B. and BLANC, W.A.: Persistent Jaundice in Infancy.
J. Pediatr. 6, 111-144 (1962).

(21) BRETTSCHNEIDER, L., DALOZE, P.M., PORTER, K.A., GROTH, C.G., HUTCHINSON, D.E. and STARZL, T.E.: The Use of Combined Preservation Techniques for Extended Storage of Orthotopic Liver Homografts.
Surg. Gynec. Obstet. 126, 263-274 (1968).

(22) BRUNNER, G. (Med. Klinik Göttingen): Persönliche Mitteilungen 1976.

(23) CALNE, R.Y.: Surgical Aspects of Clinical Liver Transplantation in 14 Cases.
Brit. J. Surg. 56, 729-736 (1969).

(24) CALNE, R.Y.: Observations on Experimental and Clinical Liver Transplantation.
Transplant. Proc. 4, 773-779 (1972).

(25) CALNE, R.Y.: Clinical and Experimental Liver Grafting.
Guys Hosp. Rep. 123, 1-12 (1974).

(26) CALNE, R.Y. and WILLIAMS, R.: Liver Transplantation in Man-I. Oberservations on Technique and Organization in 5 Cases.
Brit. Med. J. 4, 535-540 (1968).

(27) CALNE, R.Y. and WILLIAMS, R.: Survival after Orthotopic Liver Transplantation: A Follow-up Report of 2 Patients.
Brit. Med. J. 3, 436-438 (1970).

(28) CALNE, R.Y., WHITE, H.J.O., BINNS, R.M., HERBERTSON, R.M., MILLARD, P.R., PENA, J.R., SAMUEL, J.R. and DAVIS, D.R.: Immunosuppressive Effects of the Orthotopically Transplanted Porcine Liver.
Transpl. Proc. 1, 321-324 (1969).

(29) CALNE, R.Y., DUNN, D.C., HERBERTSON, B.M., GORDON, E.M., BITTER-SUERMANN, H., ROBSON, A.J., MACDONALD, A.S., DAVIS, D.R., SMITH, D.P., REITTER, F.H. and WEBSTER, L.M.: Liver Preservation by Single Passage Hypothermic "Squirt" Perfusion.
Brit. Med. J. 4, 142-144 (1972).

(30) CALNE, R.Y., DAVIS, D.R., PENA, J.R., BALNER, H., DE VRIES, M., HERBERTSON, B.M., JOYSEY, V.C., MILLARD, P.R., SEAMAN, M.J., SAMUEL, J.R., STIBBE, J. and WESTBROEK, D.L.: Hepatic Allografts and Xenografts in Primates.
Lancet 1970 I, 103-106.

(31) CALNE, R.Y., WILLIAMS, R., DAWSON, J.L., ANSELL, I.D., EVANS, D.B., FLUTE, P.T., HERBERTSON, P.M., JOYSEY, V., KEATES, G.H.W., KNILL-JONES, R.P., MASON, S.A., MILLARD, P.R., PENA, J.R., PENTLOW, B.D., SALAMAN, J.R., SELLS, R.A. and CULLUM, P.A.: Liver Transplantation in Man-II. a Report of 2 Orthotopic Liver Transplants in Adult Recipients.
Brit. Med. J. 4, 541-546 (1968).

(32) CHALSTREY, L.J., PARBHOO, S.P., TAPPIN, A., BAKER, G.J., GRACEY, I.R.H., MULLEN, P.A. and LESTER, R.: Technique of Orthotopic Liver Transplantation in the Pig.
Brit. J. Surg. 58, 585-588 (1971).

(33) CHANDLER, J.G., LEE, S., KRUBEL, R., ROSEN, H., NAKAJI, N.T. and ORLOFF, M.J.: The Inter-Liver Competition and Portal Blood in Regeneration of Auxiliary Liver Transplants.
Surg. Forum 22, 341-343 (1971).

(34) CHAPUIS, Y.: Reflexions sur la conservation hépatique.
Lille Med. 18, 340-342 (1973).

(35) COOPERMAN, A.M., WOODS, J.E. and MCILRATH, D.C.: Simplified Method of Canine Orthotopic Hepatic Transplantation.
Am. J. Surg. 122, 797-801 (1971).

(36) CUBILLA, A.L., STERNBERG, S.S. and FORTNER, J.G.: Glomerulopathy in Recipients of Liver Transplants after Administration of Antilymphocyte Globulin.
Am. J. Clin. Pathol. 61, 753-762 (1974).

(37) CZYGAN, P., AST, E., KOMMERELL, B. and STIEHL, A.: Coma hepaticum: Nutzen der Hämoperfusion über Holzkohle nicht erwiesen.
Medical Tribune Nr. 23, 5 (1976).

(38) DALOZE, P.M., CORMAN, J., BLOC, P., DELVIN, E.E. and GLORIEUX, F.H.: Enzyme Replacement in Niemann-Pick Disease by Liver Homotransplantation.
5th, International Congress of the Transplantation Society. Jerusalem (Israel) 1974.

(39) DANCIS, J.: Transport of Substances Across Perfused Organs. Acta Endocrinol. (Suppl.) (Kbh) 158, 347-375 (1972).

(40) DAUSSET, J. and RAPAPORT, F.T., The Role of Histocompatibility Typing in Clinical Organ Transplantation (Editorial)
Transpl. Proc. 3, 979-1122 (1971).

(41) DeLORIMER, A.A.: Surgical Management of Neonatal Jaundice.
N. Engl. J. Med. 288, 1284-1286 (1973).

(42) DEMLING, L.: Leberinsuffizienz.
Dtsch. med. Wschr. 98, 1076-1079 (1973).

(43) DENT, D.M. and TERBLANCHE, J.: Human Liver Replacement. An Interim Evaluation.
S. Afr. Med. J. 46, 577-579 (1972).

(44) DuBOIS, R.S., RODGERSON, D.O. and MARTINEAU, G.: Orthotopic Liver Transplantation for Wilson's Disease.
Lancet 1971 I, 505-508.

(45) DURST, A.L.: The Present Status of Liver Transplantation.
Isr. J. Med. Sci. 9, 98-101 (1973).

(46) EISEMANN, B.: Liver Transplantation.
Stud. GEN. 23, 379-386 (1970).

(47) EVANS, D.B. and LEHMANN, H.: Pseudocholinesterase Activity in Liver Transplantation.
Lancet 1971 I, 1040-1044.

(48) FARMAN, J.V., LINES, J.G., WILLIAMS, R.S., EVANS, D.B., SAMUEL, J.R., MASON, S.A., ASHBY, B.S. and CALNE, R.Y.: Liver Transplantation in Man. Anaesthetic and Biochemical Management.
Anaesthesia 29, 17-32 (1974).

(49) FLUTE, P.T., RAKE, M.O. and WILLIAMS, R.: Liver Transplantation in Man-IV Haemorrhage and Thrombosis.
Brit. Med. J. 3, 20-23 (1969).

(50) FONKALSRUD, E.W., DRAZ, S. and STEVENS, G.H.: Progress in Liver Transplantation for Biliary Atresia.
Am. Surg. 37, 389-392 (1971).

(51) FONKALSRUD, E.W., RANGEL, D.M., BYFIELD, J., BRUCKNER, W., STEVENS, G.H. and DINBAR, A.: Hepatic Preservation with Chlorpromazine and Phenoxybenzamine; Application to Liver Transplantation.
Surgery 66, 23-31 (1969).

(52) FORTNER, J.G.: Liver Transplantation.
JAMA 224, 529-530 (1973).

(53) FORTNER, J.G., SHIU, M.H., HOWLAND, W.S. and BEATTIE, E.J.: The Donor in Human Liver Transplantation.
Surg. Gynec. Obstet. 130, 988-994 (1970).

(54) FORTNER, J.G., BEATTIE, E.J., SHIU, M.H., KAWANO N. and HOWLAND, W.S.: Orthotopic and Heterotopic Liver Homografts in Man.
Ann. Surg. 172, 23-32 (1970).

(55) FORTNER, J.G., SHIU, M.H., BALNER, H., WILSON, C.B., SICHUK, G., KAWANO, N., HOLMES, J.T. and BEATTIE, E.J.: Observations on Prolonged Immune Suppression for Human Liver Homografts.
Transpl. Proc. 3, 383-386 (1971).

(56) FORTNER, J.G., KINNE, D.W., SHIU, M.H., HOWLAND, W. S., KIM, D.K., CASTRO, E.B., YEH, S.D.J., BENDA, R.S. and KRUMINS, S.: Clinical Liver Heterotopic (Auxiliary) Transplantation.
Surgery 74, 739-751 (1973).

(57) FRANCAVILLA, A., BROWN, T.H., FIORE, R., CASCARDO, S., TAYLOR, P. and GROTH, C.G.: Preservation of Organs for Transplantation. Evidence of Detrimental Effect of Rapid Cooling.
Europ. Surg. Res. 5, 384-389 (1973).

(58) GALMARINI, D., RIQUIER, G., VERCESI, G., TARENZI, L., CONSTANTINO, D., DOGLIA, M., VECCHIETTI, M. et MASSARANI, V.: Coma hépatique: expérimentation de traitement dans deux cas avec greffe hétérotopique temporaire du foie.
Act. Chir. Belg. 71, 145-152 (1972).

(59) GALMARINI, D., RIQUIER, G., VERCESI, G., BEFFAGNA, B., CONSTANTINO, D., DOGLIA, M., GODANO, E., ROSSI, P.F., VECCHIETTI, M., INFUSO, L. and MASSARANI, V.: Heterotopic Transplantation of Pig Liver in Hepatic Coma.
Digestion 6, 276 (1972).

(60) GARNIER, H., CLOT, J.P. and CHOMETTE, G.: Orthotopic Transplantation of the Porcine Liver.
Surg. Gynec. Obstet. 130, 105-111 (1970).

(61) GILES, G.R., BOEHMIG, H.J., AMEMIYA, H., HALGRIMSON, C.G. and STARZL, T.E.: Clinical Heterotransplantation of the Liver.
Transpl. Proc. 2, 506-512 (1970).

(62) GROSS, R.E.: The Surgery of Infancy and Childhood, Philadelphia - London - Toronto.
W.B. Saunders Company 1953.

(63) GROTH, C.G. and STARZL, T.E.: Liver Transplantation.
Postgrad. Med. 53, 202-219 (1973).

(64) GÜTGEMANN, A., LIE, T.S., BECHTELSHEIMER, H. and GEDIGK, P.: Humanlebertransplantationen. Komplikationen und ihre Diagnose.
Langenbecks Arch. Chir. 329, 817-818 (1971).

(65) GÜTGEMANN, A., LIE, T.S., ESSER, G. und SCHRIEFERS, K.H.: Operative Aspekte bei der orthotopen humanen Lebertransplantation: Erfahrungen bei 3 Lebertransplantationen.
Chirurg. 42, 167-172 (1971).

(66) GÜTGEMANN, A., SCHRIEFERS, K.H., ESSER, G., LEE, T.S., PAQUET, K.J. und KÄUFER, C.: Erfahrungsbericht über eine homologe Lebertransplantation.
Dtsch. med. Wschr. 35; 1713-1717 (1969).

(67) GÜTGEMANN, A., LIE, T.S., KÄUFER, C., ESSER, G., SCHRIEFERS, K.H., PAQUET, K.J. und SIEDEK, M.: Aktuelle Probleme der Lebertransplantation. Bisherige Erfahrungen bei 6 Lebertransplantationen.
Dtsch. med. Wschr. 40, 2047-2052 (1975).

(68) HADJIYANNAKIS, E.J., CALNE, R.Y., MARSHALL, V.C. and DAVIS, D.R.: Successful Preservation of Pig's Liver for 5-8 Hours by Simple Ice Storage.
Brit. J. Surg. 58, 835-836 (1971).

(69) HALGRIMSON, C.G., MARCHIORO, T.L., FARIS, T.D., PORTER, K.A., PETERS, G.N. and STARZL, T.E.: Experimental and Clinical Auxiliary Hepatic Homotransplantation with Emphasis on Host Porto-Caval Shunt.
Arch. Surg. 93, 107-118 (1966).

(70) HANAI, H., IDRESS, F. and SWENSON, O.: Bile Duct Proliferation in Atresia and Related Hepatic Diseases.
Arch. Surg. 94, 14-21 (1967).

(71) HAYS, D.M.: Biliary Atresia: The Current State of Confusion.
Surg. Clin. N. Amer. 53, 1257 (1973).

(72) HAYS, D.M. and SNYDER, W.H.: Life Span in Untreated Biliary Atresia.
Surgery 54, 373-375 (1963).

(73) HELBIG, D. und WELTE, W.: Angeborene Gallengangsatresie (Therapie und Prognose).
1st International Symposium of Liver Transplantation. Bonn/Germany, 23rd to 25th June 1972.

(74) van der HEYDE, M.N., VINK, M., STOL, H., DICKE, H.W. and SCHALM, S.W.: Heterotopic Auxiliary Liver Transplantation. III. Functional Competition - Cause of Atrophy of the Auxiliary Liver Transplant.
Arch. Chir. Neerl. 18, 293 (1966).

(75) HUGUET, C., MORISOT, P., BARREDO, C., VACHER, D., GALLOT, D. et OPOLON, P.: Homotransplantation orthotopique du foie chez le porcelet.
Rev. Mal. Foie. 45, 203-213 (1970).

(76) HUGUET, C., BLOCH, P., OPOLON, P., CONARD, J., LAVALLARD, M.-C., MORISOT, P., CORNIER, E., NORDLINGER, B. et HAMANI, A.: Traitement des nécroses aiguës du foie par transplantation hépatique. Etude comparative des greffes orthotopiques et hétérotopiques.
J. Chir. (Paris) 108, 397-406 (1974).

(77) HUME, D.M., GAYLE, W.E. and WILLIAMS, G.M.: Cross Circulation of Patients in Hepatic Coma with Baboon Partners Having Human Blood.
Surg. Gynec. Obstet. 128, 495-517 (1969).

(78) HUME, D.M., WOLF, J.S., LEE, H.M. and ABOUNA, G.: Liver Transplantation.
Transpl. Proc. 4, 781-784 (1972).

(79) HUMPHRIES, A.L. and WEN-PEN-LIU: Perfusates for Preservation of Kidneys, Livers and Hearts.
Ann. Anesth. Franç, 15 Spécial 3, 183-199 (1974).

(80) HUNT, P., COCKS, J., DE BOER, W., DENNIS, P., GORDON, E., JABLONSKI, P., SALI, A., TANNENBERG, A., YOFFA, D. and WATTS, J. McK.: Liver Transplantation in the Pig.
Med. J. Aust. 2, 261-265 (1970).

(81) IDEZUKI, Y., MAKI, T., KASAHARA, K., KABAYA, T., AKAHANE, I. and SEKIGUCHI, M.: 24-Hour Preservation of the Canine Liver by Squirt Perfusion Using a Non-Plasma-Containing Perfusate.
Transpl. Proc. 6, 305-309 (1974).

(82) IWATSUKI, S., CORMAN, J., POPOVTZER, M., ISHIKAWA, M. and STARZL, T.E.: Recovery from Hepatorenal Syndrome after Successful Orthotopic Liver Transplantation.
Surg. Forum 24, 348-350 (1973).

(83) JERUSALEM, C., van der HEYDE, M.N., SCHMIDT, W.J. and TJEBBES, F.A.: Heterotopic Liver Transplantation II. Unfavorable Outflow Conditions as a Possible Cause for Late Graft Failure.
Europ. Surg. Res. 4, 186-197 (1972).

(84) KAYABALI, I., TUGCU, K., et DUMAN, M.: Transplantations Orthotopiques et hêtêrotopiques du foie chez le chien.
Lyon Chir. 68, 176-178 (1972).

(85) KESTENS, P.J., OTTE, J.B., ALEXANDRE, G.P.J., LAMBOTTE, L., LOUBEAU, J.M., ORBAN, J.C., HAXHE, J.J., MALDAGUE, P. et MORELLE, J.: Un cas de greffe orthotopique du foie chez l'homme.
Acta Chir. Belg. 5, 285-303 (1970).

(86) KOOP, C.E.: Progressive Extrahepatic Biliary Obstruction of the Newborn.
J. Pediatr. Surg. 10, 169-170 (1975).

(87) KUSTER, G.G.R. and WOODS, J.E.: Temporary Auxiliary Life-Sustaining Liver Transplantation Following Acute Hepatic Necrosis.
Surg. Forum 22, 337-338 (1971).

(88) KUSTER, G.G.R. and WOODS, J.E.: Auxiliary Liver Transplantation in the Dog as Temporary Support in Acute Fulminating Hepatic Necrosis.
Ann. Surg. 176, 732-735 (1972).

(89) LADD, W.E.: Congenital Obstruction of the Bile Ducts. Ann. Surg. 102, 742-751 (1935).

(90) LAMBOTTE, L.: Use of Hepatic Cell Membrane Potential Measurement to Evaluate New Method of Liver Preservation. Surgery 74, 509-518 (1973).

(91) LAMBOTTE, L. et KESTENS, P.J.: La perfusion de foie in situ chez le chien. Lille Med. 18, 335-339 (1973).

(92) LAMBOTTE, L. and LOUVAIN, M.D.: Persistance of Active and Passive Ionic Transport during Low-Temperature Liver Preservation. Surgery 73, 8-14 (1973).

(93) LAMBOTTE, L., OTTE, J.B. and KESTENS, P.J.: Dog Liver Preservation for 13-19 Hours with Collins's Solution and Isoproterenol. Br. J. Surg. 59, 901 (1972).

(94) LAMBOTTE, L., OTTE, J.B. and KESTENS, P.J.: The Effect of Isoproterenol and Collins Solution on the Preservation of Canine Livers with Simple Cooling. Transpl. Proc. 6, 301-303 (1974).

(95) LANCET 1974 II, 29-30. Editorial: Liver Transplantation.

(96) LANDING, B.H.: Considerations of the Pathogenesis of Neonatal Hepatitis, Biliary Atresia and Choledochal Cyst: The Concept of Infantile Obstructive Cholangiopathy. Prog. Pediatr. Surg. 6, 113-139 (1974).

(97) LARGIADÈR, F.: Organ Transplantation, 2nd Edition Stuttgart: Thieme 1970.

(98) LE COMPTE, Y., DE RIBEROLLES, C., GRANGE, D., BRUNET, A.-M. and BISMUTH, H.: Canine Intrathoracic Hepatic Homograft. Arch. Surg. 109, 809-811 (1974).

(99) LEE, C.-J., LIAW, K.-Y., WEI, T.-C., STONE, C.-K. and HOW, S.-W.: Auxiliary Liver Transplantation as a Temporary or Permanent Support to the Failing Liver in Dogs. J. Formosan Med. Assoc. 72, 603-611 (1973).

(100) LEE, S., KEITER, J.E. and ROSEN, H.: Influence of Blood Supply on Regeneration of Liver Transplantats. Surg. Forum 20, 369-371 (1969).

(101) LEMPINEN, M., SALMENKIVI, K. and SIVULA, A.: Orthotopic Liver Transplantation in the Pig.
Acta Chir. Scand. 137, 265-270 (1971).

(102) LEMPINEN, M., SALMENKIVI, K. und SIVULA, A.: Die orthotope Lebertransplantation beim Hund.
Langenbecks Arch. Chir. 329, 1179 (1971).

(103) LEMPINEN, M., SIVULA, A. and COLLAN, Y.: Long-term Survival after orthotopic Liver Transplantation in Pigs.
Ann. Chir. et. Gyn. Fenn. 62, 219-225 (1973).

(104) LESSOF, M.H.: The Current Status of Transplantation Immunology.
Sci. Basis Med. II, 16-32 (1972).

(105) LIE, T.S.: Spenderprobleme bei der Humanlebertransplantation.
Bruns' Beitr. klin. Chir. 218, 679-686 (1971).

(106) LIE, T.S.: Orthotope Allotransplantation der Schweineleber.
Bruns' Beitr. klin. Chir. 218, 728-735 (1971).

(107) LIE, T.S.: Konservierung und Transplantation der Schweineleber.
Langenbecks Arch. Chir. 329, 1177-1179 (1971).

(108) LIE, T.S. und BREUER, J.: Die Probleme der immunosuppressiven Therapie bei der Humanlebertransplantation.
Bruns' Beitr. klin. Chir. 218, 109-116 (1970).

(109) LIE, T.S. and GÜTGEMANN, A.: Liver Transplantation.
Baden-Baden-Brüssel: Witzstrock 1974.

(110) LIE, T.S. und OTTERSKY, G.: Effekt der sogenannten Zellstabilisatoren auf die Konservierung der Schweineleber.
Bruns' Beitr. klin. Chir. 220, 546-556 (1973).

(111) LIE, T.S., NAKANO, H. und EBATA, H.: Aktives Enhancement von Hundeleberallotransplantaten.
Z. Immun Forsch. 148, 62-72 (1974).

(112) LIE, T.S., OTTERSKY, G. und SCHÜLLER, J.: Effekt von Insulin und Xylit auf die Schweineleberkonservierung in Hypothermie.
Bruns' Beitr. klin. Chir. 220, 538-545 (1973).

(113) LIE, T.S., v. BALLY, K., EBATA, H. und NAKANO, H.: Lebertransplantation. Heutiger Stand und Perspektiven.
Zbl. Chir. 98, 1633-1641 (1973).

(114) LIE, T.S., BECHTELSHEIMER, H., MÜLLER, R. und BÜCHELER, E.: Probleme der immunosuppressiven Therapie bei der Humanlebertransplantation (2. Teil). Bruns' Beitr. klin. Chir. 218, 584-592 (1971).

(115) LIE, T.S., KIM, W.I., ROMMELSHEIM, K. und HOLST, A.: Behandlung von Koma-Patienten durch extrakorporale Hämoperfusion mit Aktivkohle. Aktuelle Probleme. Münch. med. Wschr. 118, 945-948 (1976).

(116) LIE, T.S., FASSKE, E., v. BASSEWITZ, D.B., KOLLOCH, R., LEE, K.S., ROESSNER, A. und THEMANN, H.: Der Effekt von hohen Dosen Prednisolon auf die hyperakute Abstoßungsreaktion bei der orthotopen Xenotransplantation der Hundeleber auf das Schwein. Res. exp. Med. 157, 107-122 (1972).

(117) LIE, T.S., HÄRING, R., WALDSCHMIDT, J., TOTOVIC, V., NAGEL, K., AICHINGER, R. und STALLKAMP, B.: Transportprobleme bei der Lebertransplantation. Münch. med. Wschr. 115, 2042-2046 (1973).

(118) LIE, T.S., KÄUFER, Ch., SIEDEK, M., PRANGE, C.H., ROMMELSHEIM, K., FILLMANN, B. und GÜTGEMANN, A.: Verlängerte ischämische Toleranzzeit der menschlichen Leber mit erfolgreicher Transplantation. Münch. Med. Wschr. 116, 1013-1020 (1974).

(119) LIE, T.S., STRUCK, E., HOMOTH, H.-U., NITSCHKE, I., TOTOVIC, V., TAUBER, R., und HAMELMANN, H.: Vierstündige Konservierung der Schweineleber durch einfache Hypothermie, Transplantation und biochemische Befunde. Z. ges. exp. Med. 155, 211-224 (1971).

(120) LIE, T.S., KOLLOCH, R., THEMANN, H., v. BASSEWITZ, D. B., FASSKE, E., ECKHARD, R., LEE, K.S. und ROESSNER, A.: Erfahrungen bei der orthotopen Xenotransplantation der Hundeleber auf das Schwein. Effekt von biologischen Filtern und Prednisolon auf die hyperakute Abstoßungsreaktion. Langenbecks Arch. Chir. 329, 222-223 (1971).

(121) LILLY, J.R. and STARZL, T.E.: Liver Transplantation in Children with Biliary Atresia and Vascular Anomalies. J. Pediatr. Surg. 9, 707-714 (1974).

(122) LILLY, J.R., ALTMANN, R.P. and SCHROTER, G.: Surgery of Biliary Atresia. Current Status. Am. J. Dis. Child 129, 1429-1432 (1975).

(123) LILLY, J.R., ANDERSON, K.D., HILL, J.L., ROSSER, S.B. and RANDOLPH, J.G.: Auxiliary Liver Transplantation in Acute Liver Failure. J. Pediatr. Surg. 7, 492-498 (1972).

(124) LORENZ, W., HELL, E., BOECKL, O., REIMANN, H.J., ZIMMERMANN, G., SEIDEL, W., LASZCZ, M. and UHLIG, R.: Histamine Release during Orthotopic Homologous Liver Transplantation in Pigs.
Europ. Surg. Res. 5, 11-20 (1973).

(125) LUKASIEWICZ, H. and OLSZEWSKI, W.: Intravascular Coagulation in Hyperacutely Rejected Liver Xenografts.
Acta Med. Pol. 14, 124-129 (1973).

(126) MACHADO, M.C.C., da CUNHA, J.E.M., MARGARIDO, N.F. e BEVILACQUA, R.G.: Transplante de figado. Estudo experimental. I-Técnica ortotópica.
Rev. Assoc. Med. Bras. 18, 259-264 (1972).

(127) MAKI, T. and SLAPAK, M.: Can a Heterotopically Placed Segmental Liver Graft be Life-Supporting? An Affirmative Finding.
Br. J. Surg. 61, 33-39 (1974).

(128) MAKI, T., BLACKBURN, G.L., SLAPAK, M. and McDERMOTT, W.V.: A Life Supporting Heterotopic Autotransplant of the Canine Liver without Portal Blood.
Surg. Gynec. Obstet. 136, 951-957 (1973).

(129) MARCHIORO, T.L., PORTER, K.A., DICKINSON, T.C., FARIS, T.D. and STARZL, T.E.: Physiologic Requirements for Auxiliary Liver Homotransplantation.
Surg. Gynec. Obstet. 121, 17-31 (1965).

(130) MARION, P., BERTOYE, A., MIKAELOFF, Ph., BOLOT, J.-F., BERARD, Ph. et RASSAT, J.-P.: Essai de traitement du coma hépatique par hétérogreffe auxiliaire.
Mém. Acad. Chir. 96, 152-161 (1970).

(131) MARTIN, D.R., SCOTT, D.F., DOWNES, G.L. and BELZER, F.O.: Primary Cause of Unsuccessful Liver and Heart Preservation. Cold Sensitivity of the ATPase System.
Ann. Surg. 175, 111-117 (1972).

(132) MARTINEAU, G., PORTER, K.A., CORMAN, J., LAUNOIS, B., SCHROTER, G.T., PALMER, W., PUTNAM, C.W., GROTH, C.G., HALGRIMSON, C.G., PENN, I. and STARZL, T.E.: Delayed Biliary Duct Obstruction after Orthotopic Liver Transplantation. Surgery 72, 604-610 (1972).

(133) MAZZONI, G., DI MARTINO, C., MAIZZA, M., DEMOFONTI, A., VALLI, A. and GENTILI, B.: Orthotopic Liver Allografts in the Pig.
Am. J. Surg. 125, 300-303 (1973).

(134) McARTHUR, M.S. and LONGMIRE, W.P.: Peptic Ulcer Disease after Choledochojejunostomy.
Am. J. Surg. 122, 155-158 (1971).

(135) MEDICAL TRIBUNE Nr. 45, 49-50 (1976).
Endlich Langzeiterfolge der Lebertransplantation.

(136) MITCHELL, C.G., EDDLESTON, A.L.W.F., SMITH, M.G.M. and WILLIAMS, R.: Serum Immunosuppressive Activity Due to Azathioprine and Its Relation to Hepatic Function after Liver Transplantation.
Lancet 1970 I, 1196-1199.

(137) MORRIS, T.Q., GOCKE, D.J., MACAROL, V., SARDI, G.F. and BRADLEY, S.E.: Exchange Transfusion Treatment of Fulminating Canine Viral Hepatitis: The Role of Specific Antiviral Antibody.
Gastroenterology 61, 885-892 (1971).

(138) MURRAY-LYON, I.M., EVANS, D.B., FOSTER, W.D., HOLDEN, R.J., RAKE, M.O., STERN, H., CALNE, R.Y. and WILLIAMS, R.: Liver Transplantation in Man. The Significance, Patterns, and Control of Infection.
Brit. J. Surg. 57, 280-284 (1970).

(139) MUSTARD, W.T., RAVITCH, M.M. and SNYDER, W.H.: Pediatric Surgery. Chicago, Year Book, 1969.

(140) MUTSCHLER, E.: Arzneimittelwirkungen, 3. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1975.

(141) NOVAK, V., HILL, L., VELASQUEZ, A., DOUGLAS, M. and EISEMAN, B.: Studies to Prolong Function of Experimental Auxiliary Liver Grafts.
J. Surg. Res. 10, 123-128 (1970).

(142) OLSZEWSKI, W. and LUKASIEWICZ, H.: Prolongation of Rabbit-to-Dog Liver Xenograft Survival in Recipients Pretreated with Rabbit Blood.
Acta Med. Pol. 14, 161-166 (1973).

(143) OLSZEWSKI, W., POLANSKI, J., SAWICKI, Z., MACHOWSKI, Z. and NIELUBOWICZ: Experimental Preservation of Liver from Hypotensive Donor and with Prolonged Warm Ischemia.
Acta Med. Pol. 14, 147-151 (1973).

(144) OLSZEWSKI, W., POLANSKI, J., ZAWADZKI, A., SAWICKI, Z., MACHOWSKI, Z. and MUSZYNSKI, M.: Technique of Orthotopic Liver Allotransplantation in Dogs.
Acta Med. Pol. 14, 139-145 (1973).

(145) ORR, W., McN., CHARLESWORTH, D., MALLICK, N.P., JONES, C.B., HARRIS, R., JONES, A.W., KEEN, R.I., McIver, J.E., TESTA, H.J. and TURNBERG, L.A.: Liver Transplantation in Man after an Extended Period of Preservation by a Simple Technique.
Brit. Med. J. 4, 28-30 (1969).

(146) OTTE, J.B., LAMBOTTE, L., LAURENT, J.C. et KESTENS, P.J.: Conservation prolongée du foie de chien. Mérites de l'isoproterenol et de la solution de Collins. J. Chir. (Paris) 105, 73-76 (1973).

(147) OTTE, J.B., LAMBOTTE, L., SQUIFFLET, J.P., MORIAU, M. and KESTENS, P.J.: Successful Orthotopic Transplantation of the Canine Liver after Prolonged Preservation by Initial Perfusion and Cold Storage. Europ. Surg. Res. 5, 273-281 (1973).

(148) PAQUET, K.-J.: Leberkonservierung und temporäre Lebersubstitution. Fortschr. Med. 91, 72-76 (1973).

(149) PENN, I., and STARZL, T.E.: Malignant Tumors Arising de Novo in Immunosuppressed Organ Transplant Recipients. Transplantation 14, 407-417 (1972).

(150) PENN, I., CALNE, R.Y. and HUME, D.M.: Panel Discussion on Liver Transplantation. Transpl. Proc. 4, 785 (1972).

(151) PENN, I., HALGRIMSON, C.G. and STARZL, T.E.: Liver Transplantation in Man. Ann. N.Y. Acad. Sci. 170, 250-259 (1970).

(152) PETRIE, C.R. and WOODS, J.E.: Successful 24-Hour Preservation of the Canine Liver. Arch. Surg. 107, 461-464 (1973).

(153) PICHLMAYR, R.: Transplantation und Hämodialyse nicht isoliert betrachten. Medical Tribune Nr. 29, 21 (1976).

(154) POTTS, W.J.: The Surgeon and Child. Philadelphia-London-Toronto: W.B. Saunders Company, 1959.

(155) POUYET, B.: Deux cas de transplantation hétérotopique vraie de foie de babouin, au cours d'hépatites aiguës malignes. Lyon chir. 67, 288-291 (1971).

(156) POUYET, M., BERARD, Ph., NOËL, P., BADEA, G., BAULIEUX, J., LERAT, J.-L., CRET, R., TAPISSIER, J.-R. et BERARD, J.: La transplantation hétérotopique droite du foie avec portalisation totale chez le porc. Séries comparatives avec ligature du cholédoque ou hépatectomie totale d'emblée du receveur. Ann. Chir. 25, 265-269 (1971).

(157) PREISIG, R., BONIFAS, V. und COTTIER, H.: Die Behandlung der fulminanten Virushepatitis mit Austauschtransfusionen: Ein Modellversuch.
Schweiz. med. Wschr. 97, 1373-1377 (1967).

(158) PRICE, J.B., VOORHEES, A.B. and BRITTON, R.C.: The Role of Portal Blood in Regeneration and Function of Completely Revascularized Partial Hepatic Autografts.
Surgery 62, 195-203 (1967).

(159) RANDOLPH, J.G.: Première greffe de foie foetal.
Médecine Mondaile, 20 mai 1969.

(160) RANSON, J.H.C., RAPAPORT, F.T. and FERREBEE, J.W.: The Influence of DL-A Compatibility on the Survival of Hepatic Allografts in Unmodified Mongrel Dogs.
Ann. Surg. 179, 846-852 (1974).

(161) RANSON, J.H.C., GARCIA-MORAN, M., BECKER, F.F. and LOCALIO, S.A.: Portal Inflow and Auxiliary Hepatic Allograft Function.
Surg. Gynec. Obstet. 135, 769-776 (1972).

(162) REDEKER, A.G. and YAMAHIRO, H.S.: Controlled Trial of Exchange Transfusion Therapy in Fulminant Hepatitis.
Lancet 1973 I, 3-6.

(163) ROWINSKI, W., OLSZEWSKI, W., SZMIDT, J., POLANSKI, J., LUKASIEWICZ, H., BRÜHL, A., ZYTKOWSKA, L., TUPALSKA, B. and NIELUBOWICZ, J.: Comparison of the Effect of Horse Anti-Dog Lymphocyte Globulin (HALG) on Renal and Liver Transplants in Dogs.
Acta. Med. Pol. 14, 167-170 (1973).

(164) SALMENKIVI, K., LEMPINEN, M. und SIVULA, A.: Erfahrungen über die experimentelle orthotope Lebertransplantation beim Schwein und Hund.
Langenbecks Arch. Chir. 329, 225-226 (1971).

(165) SAUNDERS, S.J., HICKMAN, R., McDONALD, R. and TERBLANCHE, J.: The Treatment of Acute Liver Failure.
Progr. Liver Dis., Chapter 19, 333-343 (1972).

(166) SAUNDERS, S.J., TERBLANCHE, J., BOSMAN, S.E.W., HARRISON, G.G., WALLS, R., HICKMAN, R., BIEBUYCK, J., DENT, D., PEARCE, S. and BARNARD, C.N.: Acute Hepatic Coma Treated by Cross-Circulation with a Baboon and by Repeated Exchange Transfusions.
Lancet 1968 II, 585-588.

(167) SAVAN, B., MOONEY, C.S. and GRIFFEN, W.O.: A Useful Arterial Anastomosis Technique in Orthotopic Liver Homotransplantation.
J. Surg. Res. 10, 63-66 (1970).

(168) SCHALM, L.: Heterotopic Auxiliary Liver Transplantation, Part 1, a Physiological Concept of Functional Competition.
Arch. Chir. Neerl. 18, 283 (1966).

(169) SCHALM, S.W.: Liver Preservation without Perfusion.
Folia Med. Neerl. 15, 198-206 (1972).

(170) SCHALM, S.W., TERPSTRA, J.L., DRAYER, B., VAN DEN BERG, C. and VELTKAMP, J.J.: A Simple Method for Short-Term Preservation of a Liver Homograft.
Transplantation 8, 877-881 (1969).

(171) SCHALM, S.W., TERPSTRA, J.L., POPESCU, D.T., KROM, R.A.F. and JERUSALEM, C.: Orthotopic Liver Transplantation after Preservation without Perfusion for up to Six Hours: A Controlled Trial Evaluating Different Preservation Fluids in Dogs and Pigs.
Surgery 78, 637-643 (1975).

(172) SCHALM, S.W., POPESCU, D.T., VAN DER WAAY, D., KROM, R.A.F., HENDRIKS, W.D.H., TERPSTRA, J.L. and JERUSALEM, C.: Orthotopic Liver Transplantation: An Experimental Study on the Prevention of Infections with Gram-Negative Organisms.
Br. J. Surg. 62, 513-517 (1975).

(173) SCHALM, S.W., TERPSTRA, J.L., ACHTERBERG, J.R., HEGT, V.N., HAVERKATE, F., POPESCU, D.T., KROM, R.A.F. and VELTKAMP, J.J.: Orthotopic Liver Transplantation: An Experimental Study on Mechanisms of Hemorrhagic Diathesis and Thrombosis.
Surgery 78, 499-507 (1975).

(174) SCHETTLER, G.: Innere Medizin Band II, 4. Aufl.
Stuttgart: Thieme 1976.

(175) SCHOLLER, K.L.: Anästhesiologische Probleme bei Leberkrankheiten.
Med. Klin. 69, 1569-1577 (1974).

(176) SCHWARZER, R., WOLFF, H., WOSCHICK, E., KLÖTZER, B., COLDITZ, J., CHADBAN, A., BALSTER, U., SKIBA, G., NUSZKOWSKI, R., SATTLER, B. und MAHNKE, B.F.: Ergebnisse nach orthotoper homologer Lebertransplantation beim Schwein
Z. Exp. Chir. 6, 144-146 (1973).

(177) SHEIL, A.G.R., ROGERS, J., MAY, J., STOREY, B., KURUVILA, J.T., GEORGE, C., BERRY, F.R. and STEWART, J.H.: Simplified Technique for Human Auxiliary Liver Transplantation.
Am. J. Surg. 117, 359-362 (1969).

(178) SINGAL, D.P.: Tissue Typing and Organ Transplantation.
Can. J. Surg. 15, 295-299 (1972).

(179) SLAPAK, M. and MAKI, T.: Long-Term Preservation of the Canine Liver Using Auxiliary Autotransplantation as a Functional Test.
Transpl. Proc. 6, 295-300 (1974).

(180) SLAPAK, M., WIGMORE, R.A. and McLEAN, L.D.: 24-Hour Liver Preservation by the Use of Continuous Pulsatile Perfusion and Hyperbaric Oxygen.
Surg. Gynec. Obstet. 126, 1200 (1968).

(181) SLAPAK, M., BEAUDOIN, J.G., LEE, H.M. and HUME; D.M.: Auxiliary Liver Homotransplantation. A New Technique and an Evaluation of Current Techniques.
Arch. Surg. 100, 31-41 (1970).

(182) SMITH, G.V., KOLFF, J., KASHIWAGI, N., PUTNAM, C.W. and STARZL, T.E.: Modification of Established Rejection of Canine Kidney and Liver Homografts with Antilymphocyte Gamma-G Globulin.
Surgery 66, 546-549 (1969).

(183) SPARBERG, M., SIMON, N. and DEL GRECO, F.: Intrahepatic Cholestasis Due to Azathioprine.
Gastroenterology 57, 439-441 (1969).

(184) SPIEGEL Nr. 37, 216 (1976): Leber - das beste Austauschorgan?

(185) SPILG, H., UYS, C.J., HICKMAN, R., SAUNDERS, S.J. and TERBLANCHE, J.: Twelve-Hour-Liver Preservation in the Pig Using Hypothermia and Hyperbaric Oxygen.
Brit. J. Surg. 59, 273-276 (1972).

(186) STARZL, T.E.: Experience in Hepatic Transplantation.
Philadelphia-London-Toronto: W.B. Saunders Company, 1969.

(187) STARZL, T.E.: The Current Status of Liver Transplantation.
Hospital practice, 47-60 (1971).

(188) STARZL, T.E. und BÖHMIG, H.J.: Organtransplantation mit besonderer Berücksichtigung der Leber.
Langenbecks Arch. Chir. 329, 764-794 (1971).

(189) STARZL, T.E., BRETTSCHNEIDER, L. and PUTNAM, C.: Transplantation of the Liver.
Progr. Liver Dis. 3, 495-542 (1970).

(190) STARZL, T.E., HALGRIMSON, C.G. and PENN, I.: Cyclophosphamide and Human Organ Transplantation.
Lancet 1971 II, 70-74.

(191) STARZL, T.E., MARCHIORO, T.L., von KAULLA, K., HERMANN, G., BRITTAIN, R.S. and WADDELL, W.R.: Homotransplantation of the Liver in Humans.
Surg. Gynec. Obstet. 117, 659-676 (1963).

(192) STARZL, T.E., FRANCAVILLA, A., HALGRIMSON, C.G., FRANCAVILLA, F.R., PORTER, K.A., BROWN, T.H. and PUTNAM, C.W.: The Origin, Hormonal Nature, and Action of Hepatotrophic Substances in Portal Venous Blood.
Surg. Gynec. Obstet. 137, 179-197 (1973).

(193) STARZL, T.E., CORMAN, J., GROTH, C.G., HALGRIMSON, C.G., PENN, I., PUTNAM, C.W., SCHROTER, G. and GUSTAFFSON, A.: Personal Experience with Orthotopic Liver Transplantation.
Transpl. Proc. 4, 759-771 (1972).

(194) STARZL, T.E., ISHIKAWA, M., PUTNAM, C.W., PORTER, K. A., PICACHE, R., HUSBERG, B.S., HALGRIMSON, C.G. and SCHROTER, G.: Progress in and Deterrents to Orthotopic Liver Transplantation, with Special Reference to Survival, Resistance to Hyperacute Rejection, and Biliary Duct Reconstruction.
Transpl. Proc. 6, 129-139 (1974).

(195) STARZL, T.E., MARCHIORO, T.L., PORTER, K.A., TAYLOR, P.D., FARIS, T.D., HERRMANN, T.J., HLAD, C.J. and WADDELL, W.R.: Factors Determining Short- and Long-Term Survival after Orthotopic Liver Homotransplantation in the Dog.
Surgery 58, 131-155 (1965).

(196) STARZL, T.E., PORTER, K.A., PUTNAM, C.W., SCHROTER, G.P.J., HALGRIMSON, C.G., WEIL, R., HOELSCHER, M. and REID, H.A.S.: Orthotopic Liver Transplantation in Ninety-Three Patients.
Surg. Gynec. Ostet. 142, 487-505 (1976).

(197) STARZL, T.E., GILES, G., LILLY, J.R., TAKAGI, H., MARTINEAU, G., SCHROTER, G., HALGRIMSON, C.G., PENN, I. and PUTNAM, C.W.: Indications for Orthotopic Liver Transplantation with Particular Reference to Hepatomas, Biliary Atresia, Cirrhosis, Wilson's Disease and Serum Hepatitis.
Transpl. Proc. 3, 308-312 (1971).

(198) STARZL, T.E., GROTH, C.G., PUTNAM, C.W., CORMAN, J., HALGRIMSON, C.G., PENN, I., HUSBERG, B., GUSTAFFSON, A., CASCARDO, S., GEIS, P. and IWATSUKI, S.: Cyclophosphamide for Clinical Renal and Hepatic Transplantation.
Transpl. Proc. 5, 511-516 (1973).

(199) STARZL, T.E., PUTNAM, C.W., HALGRIMSON, C.G., SCHROTER, G.T., MARTINEAU, G., LAUNOIS, B., CORMAN, J.L., PENN, I., BOOTH, A.S., GROTH, C.G. and PORTER, K.A.: Cyclophosphamide and Whole Organ Transplantation in Human Beings.
Surg. Gynec. Obstet. 133, 981-991 (1971).

(200) STARZL, T.E., PORTER, K.A., ANDRES, G., HALGRIMSON, C.G., HURWITZ, R., GILES, G., TERASAKI, P.I., PENN, I., SCHROTER, G.T., LILLY, J., STARKIE, S.J. and PUTNAM, C.W.: Long-Term Survival after Renal Transplantation in Humans.
Ann. Surg. 172, 437-472 (1970).

(201) STREBEL, H.M. und BIRCHER, J.: Auf dem Weg zur Substitution der Leber - Eine aktuelle Standortbestimmung.
Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 62, 895-897 (1973).

(202) STREBEL, H.M., WEBER, M. und SCHOLL, E.: Die Rekonstruktion der Gallenwege - ein noch ungelöstes Problem der Lebertransplantation.
Helv. Chir. Acta. 41, 25-27 (1974).

(203) SUMMERS, R.W., CURTIS, S.J., HARTFORD, C.E. and RUBUSH, J.L.: Acute Hepatic Coma Treated by Cross-Circulation with Irreversibly Comatose Donor.
J. amer. med. Ass. 214, 2297-2301 (1970).

(204) SUNG, D.T. and WOODS, J.E.:
48-Hour Preservation of the Canine Liver.
Ann. Surg. 179, 422-426 (1974).

(205) SURGERY 69, 321-325 (1971).
Report of Meeting: Workshop on Organ Preservation.

(206) SUZUKI, T., IMAMURA, M., KAWABE, K. and HONJO, I.:
Selective Demonstration of the Variant Hepatic Artery.
Surg. Gynec. Obstet. 135, 209-215 (1972).

(207) SWENSON, O.: Pediatric Surgery. New York, Appleton-Century-Crofts, 1969.

(208) TERBLANCHE, J.: U-Drainage beim Gallengangskarzinom der Lebertransplantation überlegen.
Ärztl. Praxis Nr. 47, 1979 (1976).

(209) THOMFORD, N.R., SHORTER, R.G. and HALLENBECK, G.A.: Homotransplantation of the Canine Liver: Survival and Histology with and without Azathioprine. Arch. Surg. 90, 527-538 (1965).

(210) TOLEDO-PEREYRA, L.H., SIMMONS, R.L. and NAJARIAN, J.S.: Protection of the Ischemic Liver by Donor Pretreatment before Transplantation. Am. J. Surg. 129, 513-517 (1975).

(211) TOLEDO-PEREYRA, L.H., SIMMONS, R.L. and NAJARIAN, J.S.: Factors Determining Successful Liver Preservation for Transplantation. Ann. Surg. 181, 289-298 (1975).

(212) TOTOVIC, V., LIE, T.S., BÜSSELBERG, E. und YAMAMOTO, T.: Zur Ultrastruktur der Schweineleber bei verschiedenen Methoden der hypothermen 24stündigen Perfusionskonservierung mit Zellstabilisatoren. Langenbecks Arch. Chir. 329, 972-974 (1971).

(213) TRETBAR, L.L., BEVEN, E.G. and HERMANN, R.E.: The Effects of Portocaval Shunt and Portal Flow Occlusion on Canine Auxiliary Liver Homotransplants. Surgery 61, 733-738 (1967).

(214) TREY, Ch. and DAVIDSON, Ch.S.: The Management of Fulminant Hepatic Failure. Progr. Liver Dis. 3, 282 (1970).

(215) TURNER, M.D. and ALICAN, F.: Successful 20-Hour Storage of the Canine Liver by Continuous Hypothermic Perfusion. Cryobiology 6, 293-301 (1970).

(216) UCHIDA, H., MOTSAY, G.J., RUIZ, O. and LILLEHEI, R. C.: Experimental Auxiliary Liver Allotransplantation. Am. J. Surg. 119, 138-146 (1970).

(217) WASHINGTON, D.C.: Liver Transplantat Children's Hospital. A Case Report. Med. Ann. DC. 38, 563 (1969).

(218) WATT, E.A.: Nursery Care Study: Liver Transplant. Nurs. Times 70, 466-467 (1974).

(219) WEBSTER, W.P., MANDEL, S.R., REDDICK, R.L., WAGNER, J.L. and PENICK, G.D.: Orthotopic Liver Transplantation in Canine Hemophilia B. Am. J. Physiol. 226, 496-500 (1974).

(220) WELCH, C.S.: A Note on the Transplantation of the Whole Liver in Dogs. Transpl. Bull. 2, 54-56 (1955).

(221) WEXLER, M.J., FARKOUH, E.F., FARRER, P.A., SLAPAK, M. and McLEAN, L.D.: The Renal Vein: A Satisfactory Alternative to the Portal Vein for Temporary Auxiliary Liver Transplantation.
Surg. Forum 21, 345-347 (1970).

(222) WEXLER, M.J., FARKOUH, E.F., FARRER, P.A., SLAPAK, M. and McLEAN, L.D.: Auxiliary Liver Transplantation. A Successful Model without Portal Blood or Portocaval Shunt.
Ann. Surg. 175, 357-374 (1972).

(223) WILLIAMS, R.: Lebertransplantation beim Menschen.
Internist 11, 94-104 (1970).

(224) WILLIAMS, R. and CALNE, R.Y.: Aspects of Liver Transplantation.
I.R. Coll. Surg. Edinb. 17, 148-154 (1972).

(225) WILLIAMS, R. and SMITH, M.G.M.: Liver Transplantation: A Clinical and Immunological Appraisal.
Progr. Liver Dis. 4, 433-446 (1972).

(226) WILLIAMS, R., SMITH, M., SHILKIN, K.B., HERBERTSON, B., JOYSEY, V. and CALNE, R.Y.: Liver Transplantation in Man: The Frequency of Rejection, Biliary Tract Complications and Recurrence of Malignancy Based on an Analysis of 26 Cases.
Gastroenterology 64, 1026-1048 (1973).

(227) WILLIAMS, R., CALNE, R.Y., ANSELL, I.D., ASHBY, B.S., CULLUM, P.A., DAWSON, J.L., EDDLESTON, A.L.W.F., EVANS, D.B., FLUTE, P.T., HERBERTSON, P.M., JOYSEY, V., McGREGOR, A.M.C., MILLARD, P.R., MURRAY-LYON, I. M., PENA, J.R., RAKE, M.O. and SELLS, R.A.: Liver Transplantation in Man - III Studies of Liver Function, Histology, and Immunosuppressive Therapy.
Brit. Med. J. 3, 12-19 (1969).

(228) WOLFF, H., SCHWARZER, R., WOSCHIK, E., KLÖTZER, B. und SANDNER, H.: Erfahrungen mit der orthotopen Lebertransplantation beim Hund.
Z. Exp. Chir. 4, 253-257 (1971).

(229) WOODS, J.E., COOPERMAN, A.M. and MATHEWS, L.E.: An Effective System for Long-Term Organ Preservation.
Mayo Clin. Proc. 46, 754-756 (1971).

(230) ZARDAY, Z., VEITH, F.J., GLIEDMANN, M.L. und SOBERMAN, R.: Irreversible Leberschädigung nach Azathioprin.
Fortschr. Med. 91, 862 (1973).

(231) ZIPP, P. and KOUNTZ, S.L.: Analysis of the Immunosuppressive and Oncogenic Effects of Heterologous Antilymphocyte Serum.
Am. J. Surg. 122, 204-208 (1971).